

Aus der Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Axel Bauer

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Periodic Repolarisation Dynamics als Hilfe für die Risikoprädiktion beim Long-QT-Syndrom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julian Nicolas Kerschl

aus

Garmisch-Partenkirchen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Bauer

Mitberichterstatter: PD Dr. Johannes Rieber
Prof. Dr. Harald Mudra

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Konstantinos Rizas
Dr. med. Wolfgang Hamm

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2019

Im Herzen eines Menschen ruht der Anfang und das Ende aller Dinge.

Leo Tolstoi

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung	9
1.1 Hintergrund	9
1.1.1 Definition LQTS	9
1.1.2 Zelluläre Elektrophysiologie der Repolarisation des Herzens	10
1.1.3 Molekulare Pathogenese des LQTS.....	13
1.1.4 Sympathische Regulation des LQTS	14
1.1.5 Risikobewertung und Therapie	15
1.2 Periodic Repolarization Dynamics	16
1.3 Hypothese	17
2. Methodik.....	18
2.1 Studiendesign und -population.....	18
2.2 Elektrokardiogramm	20
2.3 Berechnung der Periodic Repolarization Dynamics	20
2.4 Erhebung von PRD und klinischen Daten.....	23
2.5 Statistische Auswertung.....	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Patientencharakteristik	25
3.2 PRD beim LQTS.....	26
3.2.1 Primärer Endpunkt beim LQTS	27
3.2.2 Sekundärer Endpunkt beim LQTS.....	30
3.2.3 Korrelation zwischen PRD und QT _c -Zeit beim LQTS.....	32
3.2.4 Multivariate Analyse für LQTS und den primären Endpunkt.....	33
3.3 PRD beim LQTS Typ 1.....	34
3.3.1 Primärer Endpunkt beim LQTS Typ 1	34
3.3.2 Sekundärer Endpunkt beim LQTS Typ 1	37
3.3.3 Korrelation zwischen PRD und QT _c -Zeit beim LQTS Typ 1	39
3.3.4 Multivariate Analyse für LQTS Typ 1 und den primären Endpunkt	40

4.	Diskussion	41
4.1	Physiologie	41
4.2	Risikoprädiktion	42
4.3	Therapieoptimierung	44
4.4	Einschränkungen	45
4.5	Ausblick	45
4.5.1	Zeitlicher Verlauf der PRD	45
4.5.2	Kontinuierliche Messung	45
5.	Zusammenfassung	46
6.	Bibliographie	47
7.	Eidesstattliche Versicherung	52
8.	Danksagung	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des EKG-Signals.....	11
Abbildung 2: Aktionspotentiale in unterschiedlichen Herzzellen.....	12
Abbildung 3: EKG-Aufzeichnung einer TdP-Tachykardie	14
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenselektion.....	19
Abbildung 5: Berechnung der PRD.....	22
Abbildung 6: SMARTlab Benutzeroberfläche	23
Abbildung 7: Boxplot für PRD und LQTS-Subtyp	26
Abbildung 8: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS	27
Abbildung 9: ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS.....	28
Abbildung 10: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für den primären Endpunkt beim LQTS.....	29
Abbildung 11: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS	30
Abbildung 12: ROC-Kurve für die Prädiktion des sekundären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS	31
Abbildung 13: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für den sekundären Endpunkt beim LQTS.	32
Abbildung 14: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS Typ 1	34
Abbildung 15: ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1.....	35
Abbildung 16: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für den primären Endpunkt beim LQTS Typ 1.	36
Abbildung 17: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS Typ 1	37
Abbildung 18: ROC-Kurve für die Prädiktion des sekundären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1.....	38
Abbildung 19: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für den sekundären Endpunkt beim LQTS Typ 1.	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoscore für das LQTS nach Schwartz et al.....	10
Tabelle 2: Übersicht der Gene und Proteine der bekannten LQTS-Genotypen.....	13
Tabelle 3: Durchschnittliche EKG-Aufzeichnungsdauer beim LQTS und LQTS Typ 1.....	20
Tabelle 4: Patientencharakteristik	25
Tabelle 5: PRD-Median und Interquartilsabstand für Abbildung 7	26
Tabelle 6: LQTS – multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	33
Tabelle 7: LQTS Typ 1 – multivariate Cox-Regressionsanalyse	40

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
CI	Konfidenzintervall
dLQT	medikamenteninduziertes Long-QT-Syndrom
dT°	Winkeländerung des T-Vektors
EAD	Early Afterdepolarisation
EKG	Elektrokardiogramm
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable Cardiac Defibrillator
IQA	Interquartilsabstand
ISHNE	International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology
LQTS	Long-QT-Syndrom
n	Anzahl
PRD	Periodic Repolarization Dynamics
ROC	Receiver Operating Characteristics
QT _c	frequenzkorrigierte QT-Zeit
SCD	Sudden Cardiac Death
TdP	Torsade-de-Pointe
TDR	Transmural Dispersion of Repolarization
T _{PE}	T-Peak-to-End-Interval
TWA	T-Wave Alternans
WAA	Weight-averaged Azimuth
WAE	Weight-averaged Elevation

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

„Hjördis J., geboren 1948. – Dieses Mädchen starb 1953 plötzlich im Alter von 5 Jahren. Zwei Monate zuvor erlitt sie zwei „Ohnmachtsanfälle“, einen nach dem Schwimmen, den anderen nach dem Laufen. Sie starb plötzlich beim Beeren pflücken. Es wurde nie eine medizinische Untersuchung vorgenommen.“ [1]

Über diesen Fall und drei weitere, die aus derselben Familie stammen, berichten Anton Jervell und Fred Lange-Nielsen 1957 [1]. Sie beschreiben damit das erste Mal ein genetisches Syndrom, welches mit Synkopen, Krampfanfällen und plötzlichem Herztod (*Sudden Cardiac Death*, SCD) in Erscheinung tritt. Zusätzlich zur kardialen Symptomatik zeigten die vier Kinder eine angeborene Innenohrschwerhörigkeit.

Von der 8-köpfigen Familie starben drei der sechs Kinder im Alter von vier, fünf und neun Jahren. Beide Eltern und zwei weitere Kinder waren phänotypisch gesund und auch die vier erkrankten Kinder zeigten zwischen den Anfällen keine kardialen Symptome. Bei zwei der vier phänotypisch erkrankten Kinder konnte elektrokardiographisch eine verlängerte QT-Zeit gefunden werden.

Das als Long-QT-Syndrom (LQTS) bekannt gewordene Krankheitsbild war und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Trotz großem Erkenntniszugewinn seit 1957 stellt die Diagnose und Therapie eines LQTS nach wie vor eine große Herausforderung dar. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem neuen elektrokardiographischen Phänomen und dessen prognostischen Implikationen beim LQTS.

1.1.1 Definition LQTS

Das LQTS ist durch eine verlängerte QT-Zeit und das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien gekennzeichnet. Die Arrhythmien können durch verschiedene, insbesondere Sympathikus-aktivierende Trigger, wie beispielsweise plötzliche Geräusche, ein Sprung ins kalte Wasser oder durch eine Schwangerschaft ausgelöst werden. Die Diagnose kann unabhängig von der QT-Zeit gestellt werden, wenn eine bereits bekannte pathogenetische Mutation nachgewiesen wird. Kann keine bekannte Mutation nachgewiesen werden, so ist eine Diagnosestellung möglich, wenn in wiederholt angefertigten 12-Kanal EKGs eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QT_c-Zeit) ≥ 480 ms gemessen wird oder der LQTS-Risk-Score eine Punktzahl größer 3 ergibt (siehe Tabelle 1) [2].

Da die QT-Zeit frequenzabhängig ist, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die QT_c-Zeit eingeführt, bei deren Berechnung die Herzfrequenz berücksichtigt wird (Gleichung 1).

$$QT_c - \text{Zeit} = \frac{QT - \text{Zeit}}{\sqrt{RR - \text{Abstand}}}$$

Gleichung 1: Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QT_c-Zeit) nach Bazett [3]

		Punkte
EKG-Befund	QT _c -Zeit	
	≥ 480 ms	3
	460-470 ms	2
	450-459 ms bei Männern	1
	Torsade-de-Pointe	2
	T-Wave Alternans (TWA)	1
	Gekerbte T-Welle in drei Ableitungen	1
	Für das Alter niedrige Herzfrequenz	0,5
Klinische Symptome	Synkope	
	unter Stress	2
	ohne Stress	1
	Kongenitale Taubheit	0,5
Familie	Familienmitglied mit LQTS	1
	Unerklärter SCD unter 30 Jahren bei unmittelbaren Verwandten	0,5

Tabelle 1: Risikoscore für das LQTS nach Schwartz et al. [4]

1.1.2 Zelluläre Elektrophysiologie der Repolarisation des Herzens

Das Myokard kann in drei Schichten mit spezifischen Zelltypen unterteilt werden: Eine äußere, dem Epikard nahe Schicht, eine mittlere mit M-Zellen besetzte Schicht und eine innere, dem Endokard nahe Schicht. M-Zellen besitzen die Eigenschaft, ihr Aktionspotential als Reaktion auf eine langsamere Herzfrequenz oder Pharmaka deutlich mehr zu verlängern gegenüber anderen myokardiale Zellen [5]. Verantwortlich für diesen Effekt ist neben einem Calcium-getriggerten Chloridkanal ($I_{Cl(Ca)}$) und dem Natrium-Calcium-Austauscher (I_{Na-Ca}) der spannungsabhängige langsame Kaliumkanal I_{Ks} (Abbildung 1) [6-8].

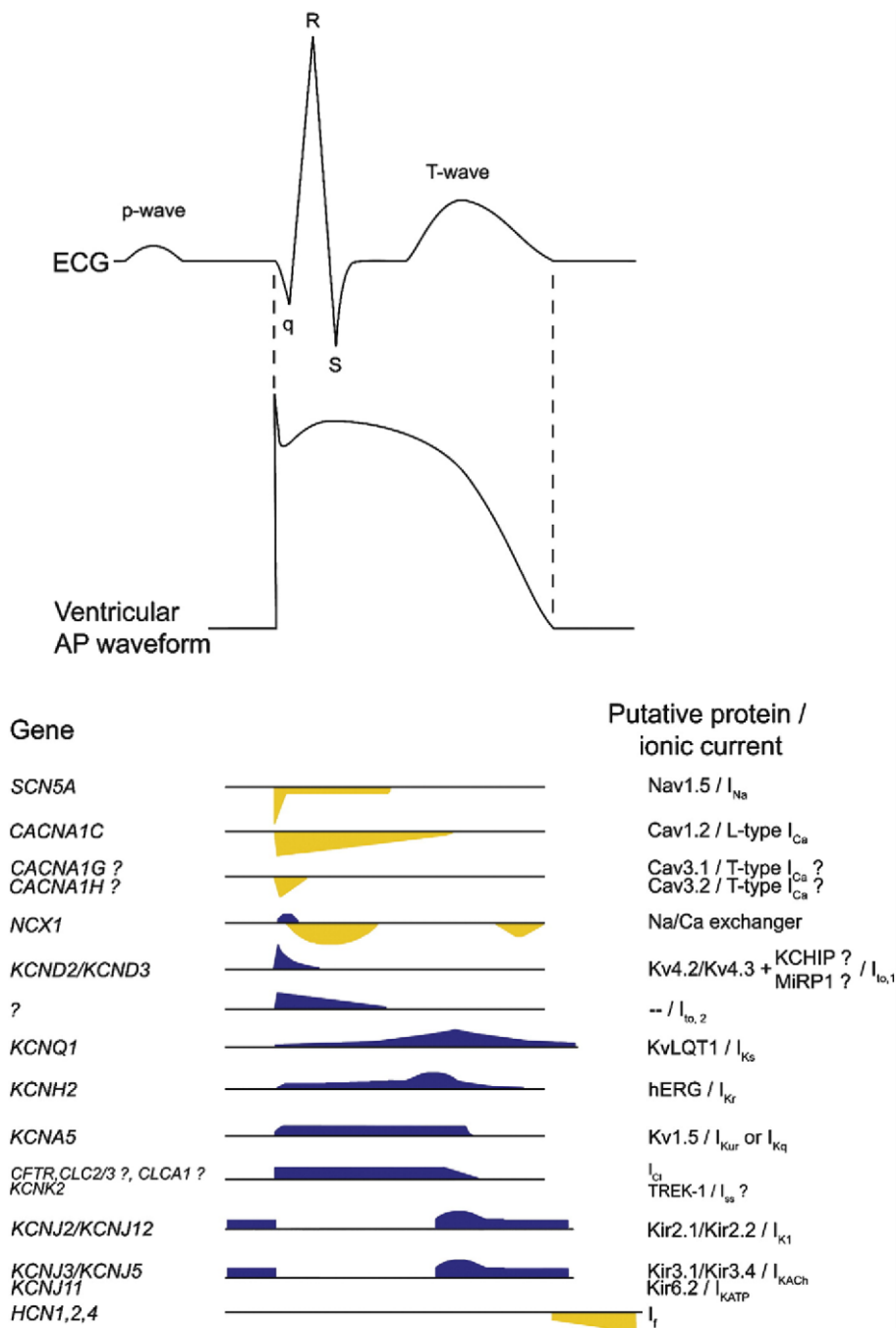


Abbildung 1: Darstellung des EKG-Signals mit dazugehörigem ventrikulärem Aktionspotential. Darunter sind die verschiedenen Kanalaktivitäten mit den kodierenden Genen dargestellt. (Abbildung entnommen aus Saenen und Vrints, [9])

Die unterschiedliche Verteilung und Dichte der Kanäle in den verschiedenen Myokardschichten, insbesondere von I_{Ks} , führt zu einem elektrisch heterogenen Myokard. I_{Ks} findet sich in der epi- und endokardialen Schicht in einer höheren Dichte als in der M-Zell-Schicht [5], [8], [10]. Dadurch wird die elektrische Aktivität in den verschiedenen Zellschichten unterschiedlich schnell fortgeleitet, sodass die Spannungskurven von De- und Repolarisation eine für die jeweilige Myokardschicht spezifische Charakteristik zeigen (Abbildung 2) [11].

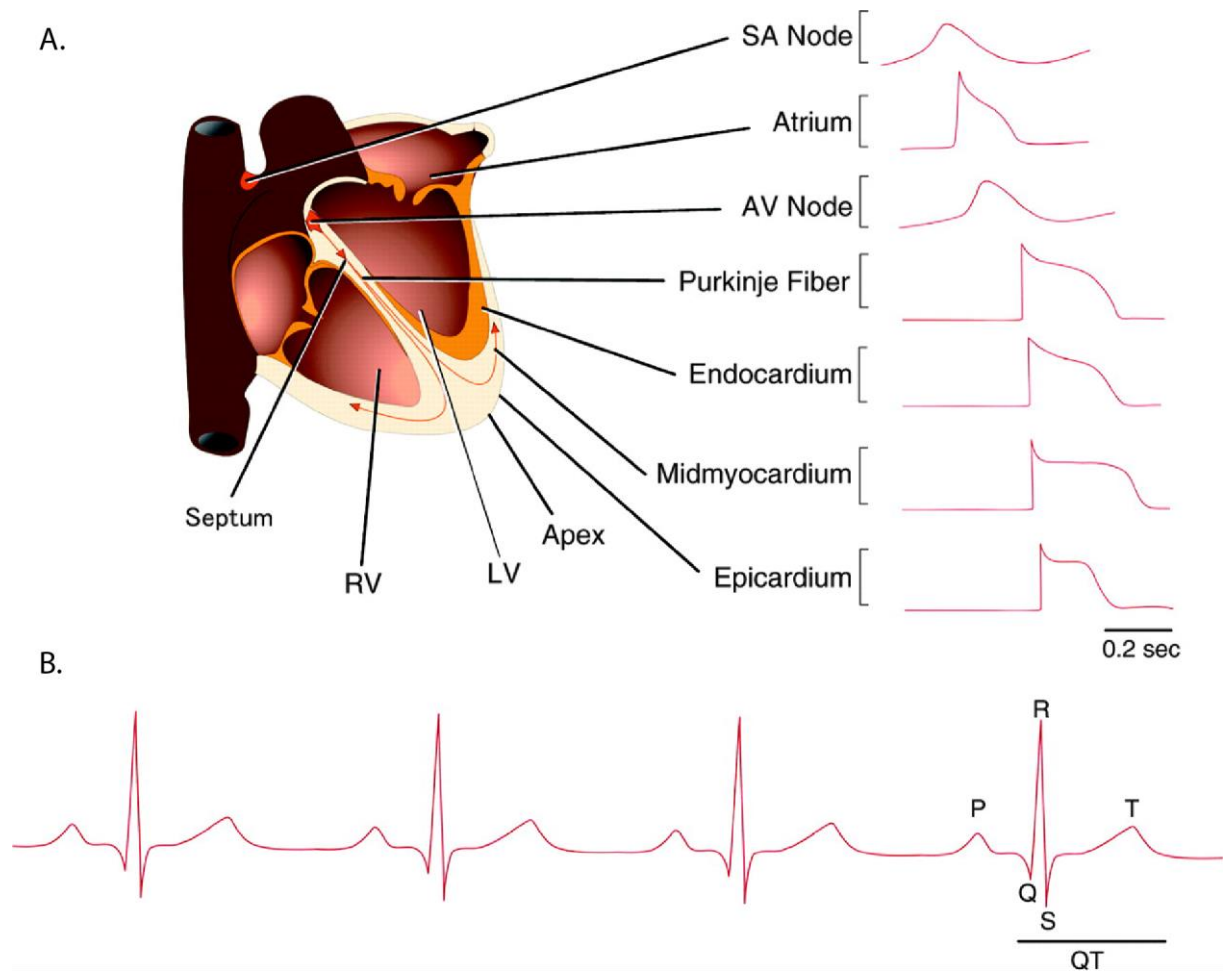


Abbildung 2: Aktionspotentiale in unterschiedlichen Herzzellen

A. Transmurale Heterogenität des Aktionspotentials im Herzmuskel und den Schrittmacherzellen
 B. Normales Oberflächen-EKG des Menschen
 (modifiziert nach Nerbonne und Kass, [11])

Die in der T-Welle des EKGs sichtbare Repolarisation beginnt mit dem Ende der epikardialen Aktionspotential-Plateauphase. Da sich die M-Zellen zu diesem Zeitpunkt noch in der Plateauphase befinden, kommt es zu einer Spannungsdifferenz zwischen Epikard und M-Zell-Schicht, welche im EKG aufgezeichnet werden kann. Der Scheitelpunkt der T-Welle wird erreicht, wenn das Epikard vollständig repolarisiert ist, die M-Zell-Schicht aber erst mit der Repolarisation begonnen hat. Der Amplitude der T-Welle entgegen wirkt die Repolarisation der endokardnahen Schicht. Es entsteht eine entgegengesetzte Spannungsdifferenz, die die Amplitude der T-Welle begrenzt und den Beginn des absteigenden Schenkels der T-Welle markiert. Mit zunehmender Repolarisation der M-Zellen nähert sich die T-Welle der Grundlinie an. Das Zusammenspiel der entgegengesetzten Spannungen aus Epikard-M-Zell- und M-Zell-Endokard-Schicht beeinflusst die Höhe und Breite der T-Welle. Unter normalen Bedingungen und auch bei den meisten LQTS ist die epikardiale Schicht als Erste und die M-Zell-Schicht als Letzte vollständig repolarisiert [6].

Die geordnete räumliche und zeitliche Ausbreitung ist wichtig zur Vermeidung von Arrhythmien. Bei der Entstehung von ventrikulären tachykarden Arrhythmien ist die transmurale Ausbreitung der Repolarisation von größerer Bedeutung als eine QT-Verlängerung [6], [12], [13].

1.1.3 Molekulare Pathogenese des LQTS

Bis jetzt konnten Mutationen in 15 Genen und deren Proteine als Ursache für ein LQTS isoliert werden (Tabelle 2). Mit einem Anteil von 43 % an den genetisch bedingten LQTS ist Typ 1 der mit Abstand häufigste [14]. Ursächlich für das LQTS Typ 1 sind Mutationen im KCNQ1-Gen [15], welches auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 lokalisiert ist (11p15) [16]. KCNQ1 kodiert für die alpha-Untereinheit eines spannungsabhängigen langsamen Kaliumkanals I_{Ks} in der Zellmembran der Myozyten, welcher maßgeblich die kardiale Repolarisation beeinflusst. Die alpha-Untereinheit findet sich außerdem in den Kaliumkanälen der Stria vascularis des Innenohrs. Eine Loss-of-Function-Mutation im Bereich des KCNQ1-Gens führt zu einem Funktionsverlust des I_{Ks} Kanals und damit zu einem LQTS Typ 1 und in einigen Fällen zur Innenohrschwerhörigkeit [16].

Verantwortlich für das LQTS Typ 2, welches circa 32 % aller LQTS ausmacht [14], sind Mutationen im KCNH2-Gen. Das Gen befindet sich auf Chromosom 7 (7q35 – q36) [17], [18]. Es kodiert für die porenbildende Untereinheit des schnellen, spannungsaktivierten, verzögert auswärtsgerichteten Kaliumkanals I_{Kr} (*Delayed Outward Rectifying*), der als HERG-Kanal bekannt ist [19]. Der Kanal trägt zur Bildung des Kalium-Gleichgewichtspotentials bei und wirkt bei der Endphase der Repolarisation mit [20]. Auffällig ist, dass der Kanal bei positivem Membranpotential schnell inaktiviert wird. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit für vorzeitige Extrasystolen, die in die vulnerable Phase der Repolarisation fallen, minimiert. Der Kanal hat damit eine außerordentliche Rolle in der natürlichen Unterdrückung von Arrhythmien [21]. Beim LQTS Typ 2 kommt es durch eine Loss-of-Function-Mutation zum Funktionsverlust des Kanals [22].

Eine Gain-of-Function-Mutation im SCN5A-Gen (LQTS Typ 3) ist mit 13 % die dritthäufigste genetische Ursache für ein LQTS. Andere LQTS-Typen sind sehr selten. Für geschätzte 20 % der klinischen LQTS ist keine genetische Ursache ermittelbar [14].

Typ	LQT 1	LQT 2	LQT 3	LQT 4	LQT 5	LQT 6	LQT 7	LQT 8
Gen	KCNQ1	KCNH2	SCN5A	ANK2	KCNE1	KCNE2	KCNJ2	CACNA1C
Protein	KvLQT1	HERG	NaV1.5	Ankyrin B	MinK	MiRP1	Kir2.1	Cav1.2
Funktion	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↑
Typ	LQT 9	LQT 10	LQT 11	LQT 12	LQT 13	LQT 14	LQT 15	
Gen	CAV3	SCN4B	AKAP9	SNTA1	KCNJ5	CALM1	CALM2	
Protein	Caveolin-3	SCN4B	AKAP9	Alpha-1-syntrophin	Kir3.4	Calmodulin 1	Calmodulin 2	
Funktion	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

Tabelle 2: Übersicht der Gene und Proteine der bekannten LQTS-Genotypen; **rot**: K^+ -Kanal; **grün**: Na^+ -Kanal; **blau**: Ca^{2+} -Kanal; schwarz: Bindungs- oder Membranprotein [23], [24]

Das pathophysiologische Grundprinzip aller LQTS ist der Verlust der elektrischen Stabilität des Aktionspotentials im Ventrikel durch eine stärkere Verzerrung der zeitlichen und räumlichen Ausbreitung des Aktionspotentials (*Transmural Dispersion of Repolarization*, TDR) [25]. Dadurch verlängert sich die Gesamtdauer der Repolarisation, was im Oberflächen-EKG als abnorm verzerrte und verlängerte T-Welle, beziehungsweise als verlängerte QT_c-Zeit zur Darstellung kommt.

Durch die verlängerte Repolarisation werden Reentry-Kreisläufe innerhalb des ventrikulären Myokards begünstigt (*Phase-2 Reentry*), sowie frühe Nachdepolarisationen (*Early Afterdepolarization*, EAD) des Aktionspotentials wahrscheinlicher. Durch die EAD kann eine Torsade-de-Pointe-Tachykardie (TdP) getriggert werden, welche durch das Vorhandensein der Reentry-Kreisläufe aufrechterhalten wird. EADs lassen sich in M-Zellen durch die Gabe eines I_{Kr}-Blockers mit höherer Wahrscheinlichkeit auslösen als in anderen myokardialen Zellen [26], weshalb diese Zellen eine wichtige Rolle bei der pathophysiologischen Entstehung und Aufrechterhaltung von TdP-Tachykardien spielen [27].

Die elektrische Aktivität rotiert bei einer TdP-Tachykardie innerhalb der ventrikulären Myokardwand. Durch die Rotation der Hauptdepolarisation im Ventrikelmyokard kommt es zu einer durchgehenden Änderung der elektrischen Achse [9]. Im EKG ist dies als polymorphe Tachykardie mit typischem sinusoidalem Muster sichtbar (Abbildung 3).

In den meisten Fällen sind TdP-Tachykardien selbstlimitierend. In einigen Fällen kommt es jedoch zum Kammerflimmern, welches ohne sofortige Defibrillation im SCD endet [9], [28].

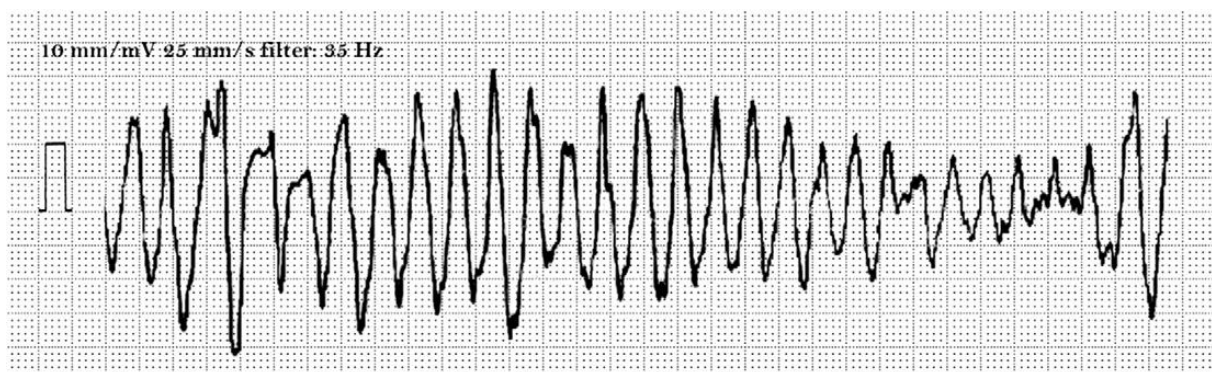


Abbildung 3: EKG-Aufzeichnung einer TdP-Tachykardie mit typischem sinusoidalem Muster (Abbildung entnommen aus Saenen und Vrints, [9])

1.1.4 Sympathische Regulation des LQTS

Die sympathische Aktivität spielt eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit dem LQTS. Durch sympathische Aktivierung kommt es zum Herzfrequenzanstieg. Bei gesunden Individuen verkürzt sich bei einer schnellen Herzfrequenz die Aktionspotentialdauer und damit die QT-Zeit. Der Sympathikus führt über die Aktivierung von beta1-Rezeptoren zu einer erhöhten Aktivität von I_{Ks}, wodurch der repolarisierende Kaliumstrom zunimmt [29]. Das Aktionspotential wird dadurch

frequenzabhängig verkürzt [30]. Der Kanal stellt somit einen physiologischen Schutz gegen Reentry-Tachykardien dar [31].

Die Studie von Shimizu und Antzelevitch konnte zeigen, dass ein Defekt von I_{Ks} , wie er beim LQTS Typ 1 vorhanden ist, unter Gabe von Isoproterenol zu einer Verlängerung von QT-Intervall und Aktionspotentialdauer, insbesondere in den M-Zellen, führt [32]. In der epi- und endokardialen Schicht verkürzt sich jedoch die Aktionspotentialdauer, sodass es insgesamt zu einer erhöhten TDR und T-Wellenverlängerung kommt. Die erhöhte TDR ist in den ersten zwei Minuten der sympathischen Aktivierung am höchsten, aber auf einem geringeren Niveau auch im steady-state vorhanden [29], [32]. Das Risiko von Arrhythmien, insbesondere von TdP-Tachykardien, wie sie beim LQTS Typ 1 auftreten, nimmt dadurch deutlich zu [33].

Beim LQTS Typ 2 und Typ 3 ist die Veränderung der TDR durch sympathische Aktivität deutlich geringer ausgeprägt. Bei Typ 2 kommt es durch sympathische Trigger zu einer geringeren Erhöhung der TDR als bei Typ 1. Die Erhöhung ist nur kurzfristig, sodass nach zwei Minuten wieder eine normale TDR vorhanden ist. Beim LQTS Typ 3 kommt es sogar zu einer Verkürzung der TDR [29], [32].

1.1.5 Risikobewertung und Therapie

Nicht alle LQTS-Patienten sind in gleicher Weise von Arrhythmien betroffen. Die meisten Genträger bleiben lange Zeit asymptomatisch, lebensbedrohende Arrhythmien treten oft als erstes Symptom ohne Vorwarnung auf [4]. Eine Risikobewertung ist daher schwierig. Neben der QT_c -Zeit können der genaue Ort und die Lage der Mutation zur Bewertung des Risikos herangezogen werden.

Träger einer Mutation ohne phänotypische Ausprägung haben ein Risiko von ungefähr zehn Prozent bis zum 40. Lebensjahr ein kardiales Ereignis zu erleiden. Ein erhöhtes arrhythmogenes Risiko haben diejenigen Patienten, die bereits einen Herzstillstand erlitten haben, Patienten mit einer $QT_c > 500$ ms oder Patienten mit mehreren Mutationen [2], [34]. Eine invasive elektrophysiologische Untersuchung mit ventrikulärer Stimulation wird mangels prognostischem Wert nicht zur Risikostratifizierung empfohlen (Empfehlungsgrad III C) [2].

Zur Reduktion des Risikos wird LQTS-Patienten empfohlen, keine QT-Zeit-verlängernde Medikamente einzunehmen, den Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie) zu überwachen und zu korrigieren und Genotyp-spezifische Trigger zu vermeiden (Empfehlungsgrad I B). Dazu gehören beispielsweise große Anstrengungen beim LQTS Typ 1 und laute oder plötzliche Geräusche beim LQTS Typ 2 [2].

Eine Therapie mit Betablockern wird für Patienten mit einer klinischen Diagnose des LQTS empfohlen (Empfehlungsgrad I B) [2]. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten je nach LQTS unterschiedlich von der Therapie profitieren. Beim LQTS Typ 1 werden Arrhythmien aufgrund des sympathischen Triggers (siehe Punkt 1.1.4) sehr gut unterdrückt. Auch Typ 2-Patienten profitieren von der Gabe von Betablockern. Dagegen kann eine Betablocker-Therapie bei Typ 3-Patienten sogar Arrhythmien auslösen [32].

Bei Patienten, die bereits einen Herzstillstand erlebt haben, wird die sekundärprophylaktische Implantation eines Defibrillators (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD) zusammen mit einer Betablocker-Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad I B) [2].

Träger einer bekannten LQTS-Mutation sollten mit einem Betablocker eingestellt werden (Empfehlungsgrad IIa B) und bei Auftreten von Synkopen oder ventrikulären Tachykardien auch mit einem ICD versorgt werden (Empfehlungsgrad IIa B). Ist eine Betablocker-Therapie und ICD-Implantation nicht zielführend oder kontraindiziert, kann als Ultima Ratio die linksseitige kardiale sympathische Denervierung in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIa C) [2], [35].

Beim LQTS Typ 3 können die Na⁺-Kanal-Blocker Mexiletin, Flecainid oder Renolazin bei einer QT_c > 500 ms versuchsweise eingesetzt werden, um das QT-Intervall zu verkürzen (Empfehlungsgrad IIb C). Beim LQTS Typ 2 ist zudem bei einer QT_c > 500 ms zusätzlich zur Betablocker-Therapie die primärprophylaktische ICD-Implantation in Betracht zu ziehen (Empfehlungsgrad IIb C) [2].

1.2 Periodic Repolarization Dynamics

Periodic Repolarization Dynamics (PRD) ist ein neues elektrokardiographisches Phänomen, das niederfrequente Oszillationen der kardialen Repolarisation erfasst. Die prognostische Bedeutung einer erhöhten PRD wurde an Daten der ISAR-Risk-Studie mit 908 Post-Infarktpatienten getestet [36]. Einschlusskriterien waren ein akuter Herzinfarkt, ein Sinusrhythmus und ein Alter von 80 Jahren oder weniger. Der primäre Endpunkt war die 5-Jahres-Gesamtmortalität, sekundärer Endpunkt die 5-Jahres-kardiale-Mortalität. Die Autoren konnten zeigen, dass verstorbene Patienten ausgeprägte niederfrequente Oszillationen in der Repolarisation aufgewiesen hatten. Ein erhöhter PRD-Wert war einer der stärksten Prädiktoren der gesamten und kardialen Mortalität in uni- und multivariaten Analysen [37].

Die exakten Mechanismen, die der PRD zugrunde liegen, sind noch nicht hinreichend erforscht. Experimentelle Befunde sprechen jedoch dafür, dass die PRD die Auswirkung niederfrequenter sympathischer Entladungen auf die Repolarisation des Herzens erfasst. Rizas et al. konnten zeigen, dass eine physiologische sympathische Aktivierung durch körperliche Belastung und Kipptischuntersuchung zu einer Zunahme der PRD führen. Im Gegensatz dazu ist eine intravenöse Gabe von Betablocker mit einer Unterdrückung der PRD assoziiert [37].

Hanson et al. konnten ähnliche niederfrequente Oszillationen der Aktionspotentialdauer von intrakardialen Signalen bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen [38]. Bei einer Herzinsuffizienz kommt es frühzeitig zu einer Zunahme der adrenergen kardialen Stimulation, die zu einer generalisierten Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt [39]. Ebenso simulierten Pueyo et al. mit Hilfe von Computermodellen niederfrequente Oszillationen durch phasische Applikation von beta1-Agonisten und Aktivierung von Mechanorezeptoren [40].

1.3 Hypothese

Arrhythmien im Rahmen des LQTS und insbesondere beim LQTS Typ 1 hängen eng mit der sympathischen Aktivität zusammen. Wie im oben genannten Fallbericht (siehe Punkt 1.1) treten die Symptome häufig in Zusammenhang mit sportlicher Anstrengung und Situationen hoher sympathischer Aktivität auf.

Bei gleichem LQTS-Subtyp haben nicht alle Individuen dasselbe Risiko für ein kardiales Ereignis, da der Sympathikus-Tonus interindividuell unterschiedlich ist. Ein erhöhter Sympathikus-Tonus gilt als Schlüsselfaktor zur Destabilisierung der Repolarisation und als Wegbereiter für maligne Arrhythmien, da die TDR unter dem Einfluss des Sympathikus zusätzlich verstärkt wird [33].

Die PRD reflektiert das Ausmaß der sympathischen Aktivierung auf Ventrikelebene. Daher sollten LQTS-Patienten, die durch eine erhöhte Sympathikus-Grundaktivität besonders gefährdet sind, mit einer deutlich erhöhten PRD auffallen.

Diese Arbeit soll den Wert der PRD als Risikoparameter bei Patienten mit klinisch oder genetisch gesichertem LQTS untersuchen. Dies kann zukünftig von großer therapeutischer Konsequenz sein. In einem zweiten Schritt soll der prognostische Wert der PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1 getestet werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und -population

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie und umfasst Patienten, die im Zeitraum von August 1999 bis Dezember 2014 in der Spezialambulanz für Herzgenetik und familiäre Arrhythmiesyndrome der Ludwig-Maximilians-Universität München in Behandlung waren. Die Ambulanz wurde gegründet, um durch die Bündelung von Patienten mit seltenen Arrhythmiesyndromen eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie zu erreichen. In enger Zusammenarbeit mit der Kinderkardiologie der LMU München, niedergelassenen Kardiologen und Hausärzten werden Patienten aller Altersgruppen aus dem gesamten süddeutschen Raum häufig lebenslang betreut.

Insgesamt wurden 1.001 Patienten mit Verdacht auf ein familiäres Arrhythmiesyndrom gescreent. 164 Patienten davon wiesen ein klinisch oder genetisch gesichertes LQTS auf. Einschlusskriterien waren: Alter <70 Jahre, ein 12-Kanal Langzeit-EKG bei Aufnahme und bestehender Sinusrhythmus. Als Ausschlusskriterien wurden eine unzureichende EKG-Qualität und die Präsenz eines medikamenteninduzierten LQTS (dLQT) definiert. Insgesamt 61 Patienten aus der Vorauswahl mussten aus diesen Gründen ausgeschlossen werden (Abbildung 4).

Damit konnten die Daten von 103 Patienten für die Auswertung verwendet werden. Davon hatten 36 Patienten ein LQTS Typ 1 und 38 Patienten ein LQTS Typ 2. Insgesamt 7 Patienten hatten ein genetisch negatives LQTS. Das heißt, sie zeigten eine verlängerte QT_c-Zeit im EKG und entsprechende klinische Symptome ohne Nachweis einer genetischen Mutation in den bisher bekannten Genloci. Die übrigen 22 Patienten hatten entweder ein LQTS 3, 5, 6 oder 7.

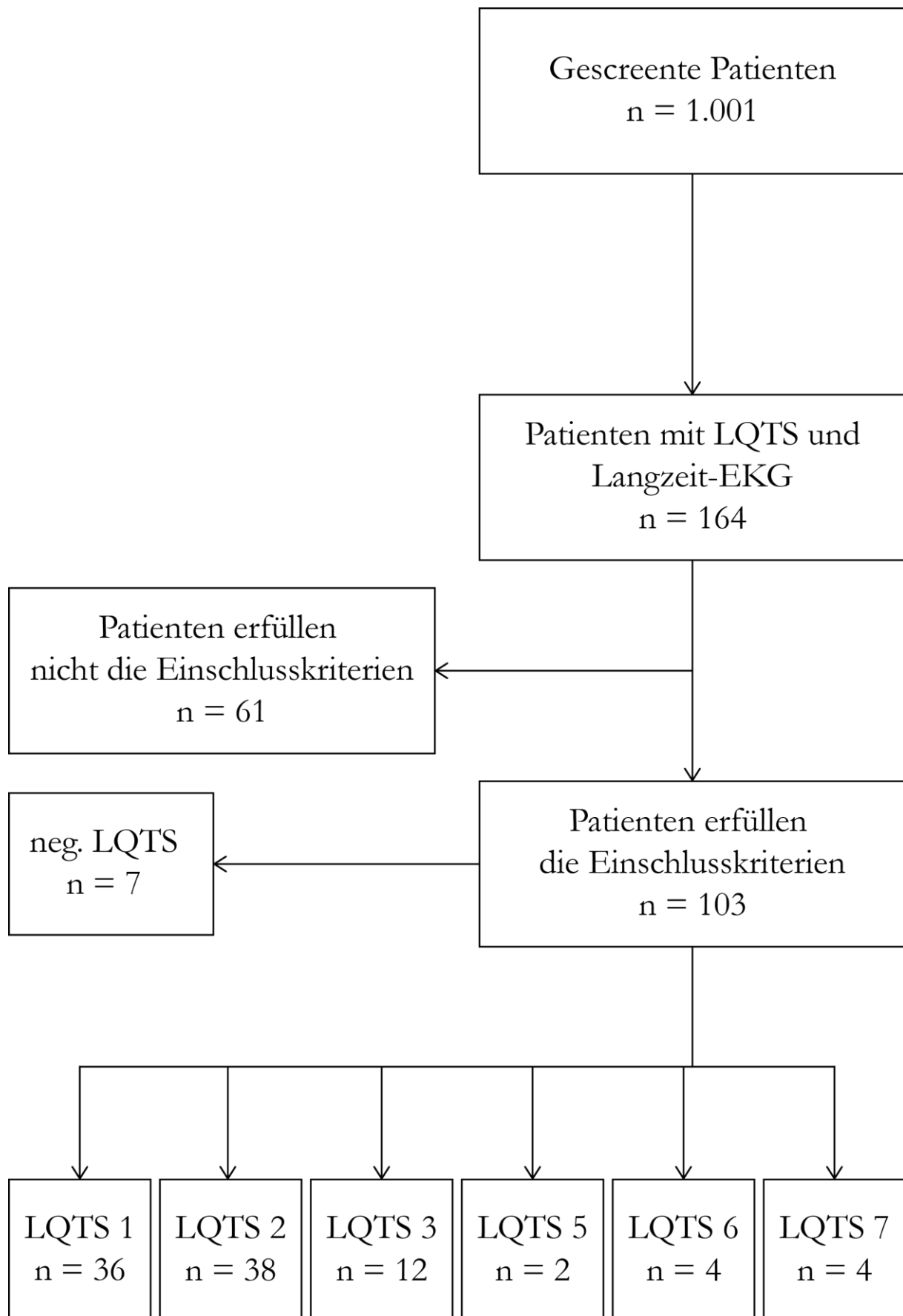


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenselektion

2.2 Elektrokardiogramm

Die EKGs der Herzgenetikambulanz wurden mit einem Mortara 12-Kanal-EKG mit 128 Hz aufgenommen und in das offene ISHNE (*International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*) Format konvertiert [41]. Die Konversion in orthogonale X-, Y- und Z-Ableitungen wurde mittels der inversen Dower-Transformation durchgeführt [42]. Wo dies möglich war, wurden aus dem 24-Stunden-EKG sechs Stunden zwischen 21:00 Uhr und 03:00 Uhr herausgeschnitten, um standardisierte Bedingungen zu erreichen. Die geschnittenen EKGs aller LQTS waren im Mittel 05:53 Stunden lang, die der LQTS Typ 1 im Mittel 05:44 Stunden (Tabelle 3). Ein signifikanter Unterschied der geschnittenen Aufzeichnungsdauer zwischen LQTS Typ 1 und den übrigen LQTS war nicht vorhanden ($p = 0,307$).

	Alle	LQTS 1	nicht LQTS 1	p-Wert
Mittlere Aufzeichnungsdauer ungeschnitten, t (95 % CI)	22:39:36 (21:51:33 – 23:27:38)	22:44:46 (19:48:30 – 23:41:02)	23:09:03 (22:28:03 – 23:50:03)	0,212
Mittlere Aufzeichnungsdauer geschnitten, t (95 % CI)	05:53:17 (05:45:20 – 06:01:14)	05:44:01 (05:21:23 – 06:06:39)	05:58:16 (05:55:40 – 06:00:52)	0,307

Tabelle 3: Durchschnittliche EKG-Aufzeichnungsdauer beim LQTS und LQTS Typ 1.

2.3 Berechnung der Periodic Repolarization Dynamics

Für die Berechnung der PRD muss das EKG-Signal in Frank-Ableitungen (drei orthogonale Achsen X, Y und Z) aufgenommen oder in diese konvertiert werden. Diese speziellen Ableitungen ermöglichen die Berechnung von dreidimensionalen Vektoren der elektrischen Herzaktion [43]. Der Zeitpunkt (Anfang und Ende) der T-Wellen wird mit etablierten Algorithmen automatisch festgelegt (Abbildung 5 A) [44-46]. Die automatische Erkennung wird anschließend visuell kontrolliert und wenn nötig manuell verbessert, beziehungsweise ergänzt (siehe Punkt 2.4). Das Ende jeder T-Welle ist als Referenzpunkt definiert (Amplitude = 0 mV).

Im ersten Schritt der Berechnung werden die kartesischen Koordinaten X, Y und Z in eine Zeitfolge von polaren Koordinaten umgewandelt. Der ursprüngliche Vektor wird dabei in zwei Winkel (Elevation und Azimut) und eine Länge zerlegt (Abbildung 5 B).

Als nächstes wird auf Basis der orthogonalen Koordinaten die gewichtete Richtung der Repolarisation definiert. Dafür werden Azimut und Elevation für jeden Zeitpunkt der T-Welle mit der Länge multipliziert. Die Summe aller Produkte wird anschließend durch die Summe aller Längen dividiert. Die dabei entstehenden polaren Winkel werden gewichteter Azimut (*Weight-averaged Azimuth*, WAA) und gewichtete Elevation (*Weight-averaged Elevation*, WAE) genannt. Gleichung 2 und Gleichung 3 zeigen die Berechnung von WAA und WAE.

$$WAA = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t * Azimuth_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

Gleichung 2

$$WAE = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (Amp_t * Elevation_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} Amp_t}$$

Gleichung 3

Da die beiden Winkel WAA und WAE die gleiche Länge haben, kann der zwischen ihnen liegende Winkel (dT°) mit Hilfe des vereinfachten Skalarprodukts (siehe Gleichung 4) berechnet werden.

$$dT^\circ = \arccos[\sin(WAE_1) * \cos(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \cos(WAA_2) + \cos(WAE_1) * \cos(WAE_2) + \sin(WAE_1) * \sin(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \sin(WAA_2)]$$

Gleichung 4

Anschließend wird das dT° -Signal mit einer Abtastrate von 2 Hz interpoliert und Artefakte mit einem Tiefpassfilter entfernt (Abbildung 5 C). Die periodischen Komponenten des dT° -Signals werden dann durch eine kontinuierliche Wavelet-Transformation quantifiziert. Die Koeffizienten der kontinuierlichen Wavelet-Transformation werden mit bereits etablierten Algorithmen in eine Pseudo-Frequenz überführt [47]. Die PRD erfasst schließlich den Bereich zwischen 0 und 0,1 Hz der Pseudo-Frequenz und wird in deg^2 angegeben (Abbildung 5 D).

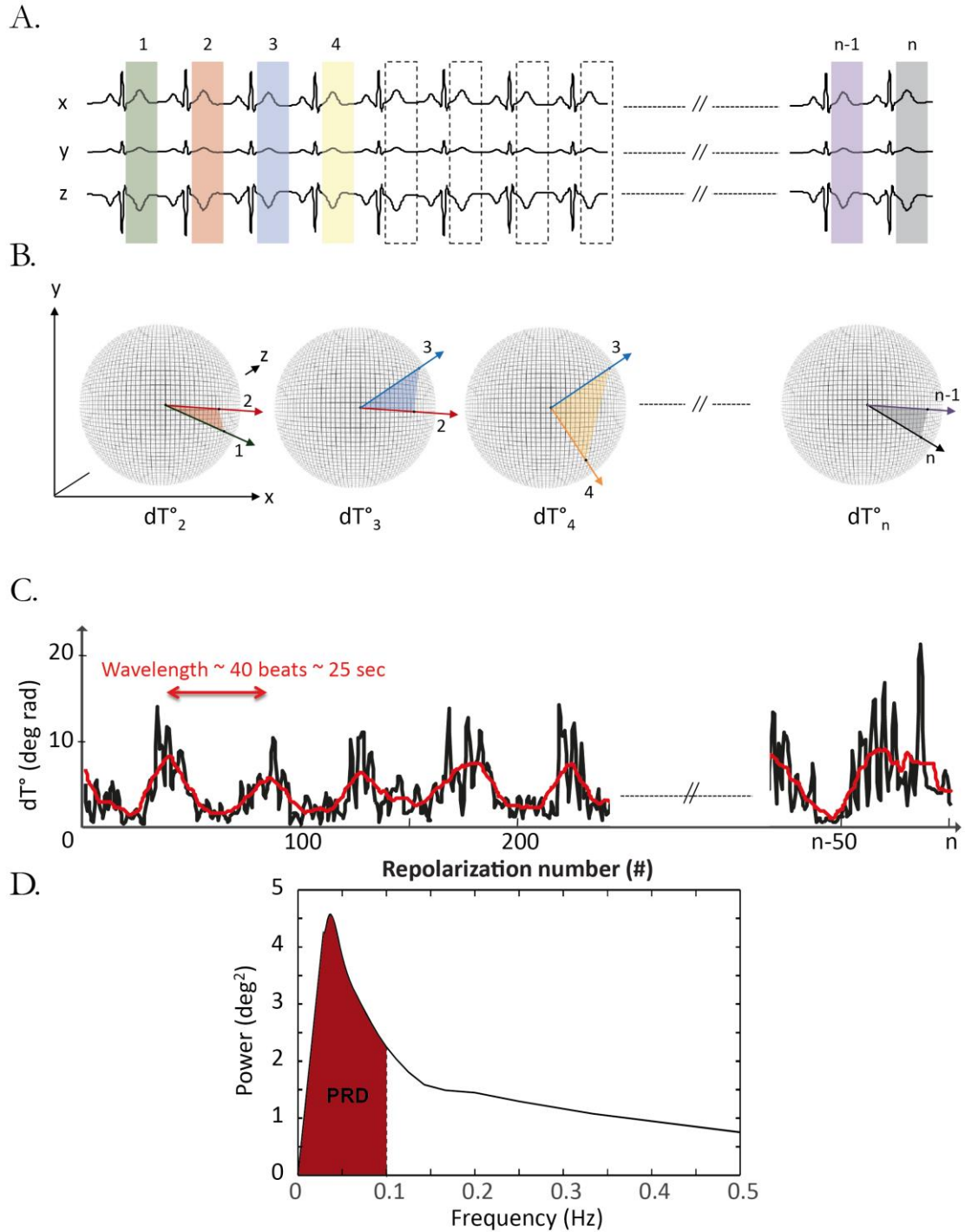


Abbildung 5: Berechnung der PRD

A) Identifikation der T-Wellen

B) Berechnung der Schlag-zu-Schlag Winkeländerung dT°

C) Auftragung der Winkeländerung dT° über die Anzahl der Schläge

D) Erstellung des Frequenzspektrums mit Hilfe einer Wavelet-Transformation

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas)

2.4 Erhebung von PRD und klinischen Daten

Die Auswertung der EKGs erfolgte mit der laboreigenen Software SMARTlab.

Alle EKGs waren pseudonymisiert und es erfolgte eine verblindete Auswertung, d.h. die klinischen und genetischen Daten waren zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt.

Nach dem Import der pseudonymisierten Daten in SMARTlab wurden die EKG-Schläge semi-automatisch in Normalschläge (N), Ventrikuläre Extrasystolen (V), Artefakte (X) oder T-Wellen-Artefakte (T) eingeteilt. Als T-Wellen-Artefakte wurden Schläge bezeichnet, deren T-Welle aufgrund von Artefakten nicht für die Auswertung der PRD verwendet werden konnte. Wenn weder die T-Welle noch die R-Zacke zweifelsfrei festgelegt werden konnten, musste der Bereich als Artefakt (X) markiert werden. Dieser Bereich ging damit in keine Berechnung mit ein.

Fehlende QRS-Komplexe und T-Wellen wurden manuell ergänzt, anschließend wurde die automatische Erkennung der T-Wellen überprüft und manuell korrigiert. Danach erfolgte die automatische Berechnung der PRD wie unter Punkt 2.3 beschrieben.

Die QT_c-Zeit wurde automatisch sowie manuell gemäß den aktuellen Empfehlungen gemessen [3], [48].

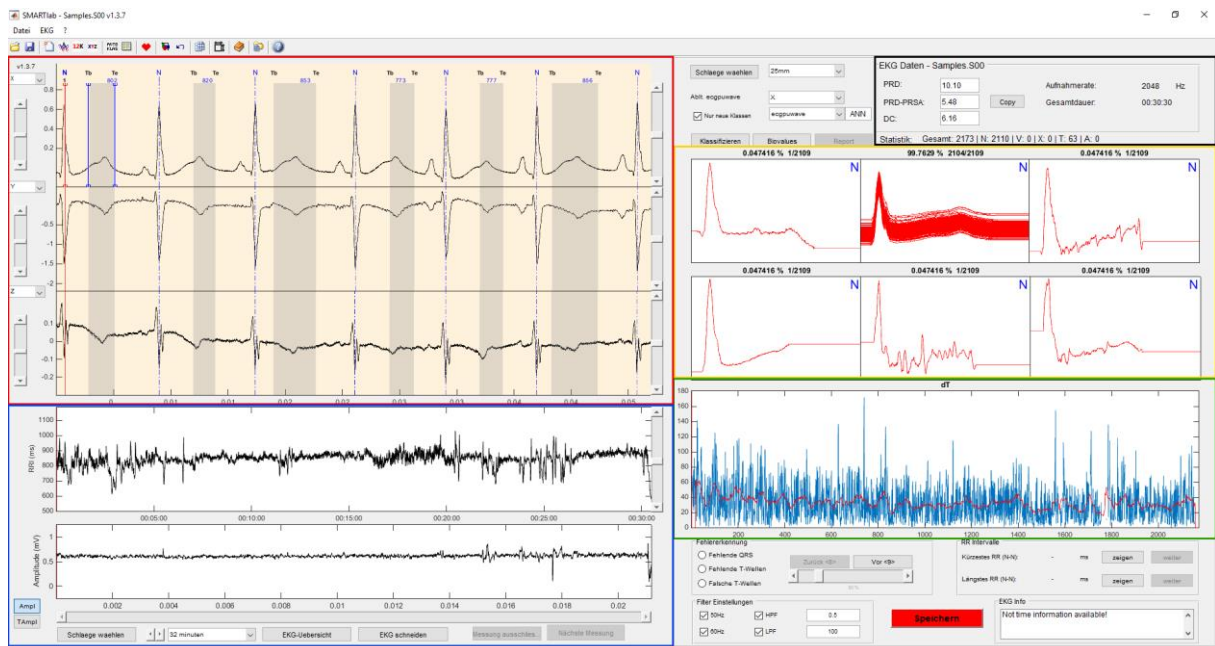


Abbildung 6: SMARTlab Benutzeroberfläche: EKG-Anzeige (rot), RR-Abstände und R-Amplitude (blau), Anzeige der berechneten Größen (schwarz), Anzeige zur automatischen Klassifizierung mehrerer Schläge (gelb), Winkeländerung dT° (grün)

2.5 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen und als Median mit Interquartilsabstand (IQA) angegeben. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen und als Verhältnisse angegeben. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit einem 95 % Konfidenzintervall (CI) abgebildet.

Korrelationen zwischen zwei kontinuierlichen Parametern wurden mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten gemessen. Zur Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit von Symptomen zwischen zwei Gruppen wurde eine modifizierte Kaplan-Meier-Kurve verwendet, welche das symptomfreie Intervall über das Alter abbildet. Das vorliegende LQTS-Kollektiv enthielt nur zwei Patienten älter als 40 Jahre am Ende des Beobachtungszeitraums. Um die demographische Verzerrung zu minimieren, wurden die Kaplan-Meier-Kurven nur bis zum 40. Lebensjahr der Patienten dargestellt.

Für die Darstellung von Sensitivität und Spezifität kamen ROC-Kurven (*Receiver Operating Characteristics*) zum Einsatz. Mögliche Abhängigkeiten und Interaktionen zwischen den Parametern wurden mit einer für Alter und Geschlecht adjustierten multivariaten Cox-Regression untersucht.

Als primärer Endpunkt wurde das erstmalige Auftreten einer Synkope, eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde das erstmalige Auftreten eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert. Für die QT_c-Zeit wurde der etablierte Cut-off ≥ 500 ms angewendet [49], für die PRD der Cut-off Wert $\geq 5,75$ deg² [37].

Für die statistische Auswertung wurde IBM Statistics SPSS 23, sowie CRAN R, Version 3.2 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 103 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Davon hatten 36 Patienten ein genetisch gesichertes LQTS Typ 1. Die Charakteristik für das gesamte Kollektiv sowie für die Subgruppe LQTS Typ 1 ist in Tabelle 4 abgebildet.

	Alle	LQTS 1
Anzahl der Patienten, n (%)	103 (100)	36 (35)
Alter (bei EKG), Jahre (IQA)	21 (28)	24 (31)
weiblich, n (%)	59 (57)	23 (64)
Betablocker, n (%)	58 (56)	23 (64)
QT _c , ms (IQA)	461 (48)	465 (38)
ICD/Schrittmacher, n (%)	9 (9)	2 (6)
Synkope, n (%)	32 (31)	8 (22)
Herzstillstand, n (%)	11 (11)	3 (8)
Krampfanfall, n (%)	16 (16)	7 (19)

Tabelle 4: Patientencharakteristik (*n*: Anzahl; *IQA*: Interquartilsabstand)

Sechsfundfünfzig Prozent der Patienten waren zum Zeitpunkt des EKGs unter einer Therapie mit Betablockern. Dabei kamen die folgenden Betablocker zum Einsatz (in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit): Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol, Naldolol, Nebivolol und Atenolol.

Im Patientenkollektiv erwähnenswert ist eine Patientin (Nummer 10), die bei genetisch gesichertem LQTS Typ 1 im Alter von 12 Jahren sympathektomiert wurde. Trotz des Eingriffs blieb die Patientin weiter symptomatisch. Im Alter von 24 Jahren konnte mit Hilfe von Betablockern (Naldolol) eine Symptommfreiheit erreicht werden.

3.2 PRD beim LQTS

Betrachtet man die unterschiedlichen LQTS-Typen unabhängig von einer Symptomatik (Abbildung 7), so zeigt sich, dass der PRD-Wert der genetisch positiven Individuen deutlich erhöht war. Der PRD-Wert der genetisch negativen Personen (Median: 3,30 deg²; IQA: 2,65 deg²) war signifikant niedriger ($p = 0,046$) als bei genetisch positiven (Tabelle 5).

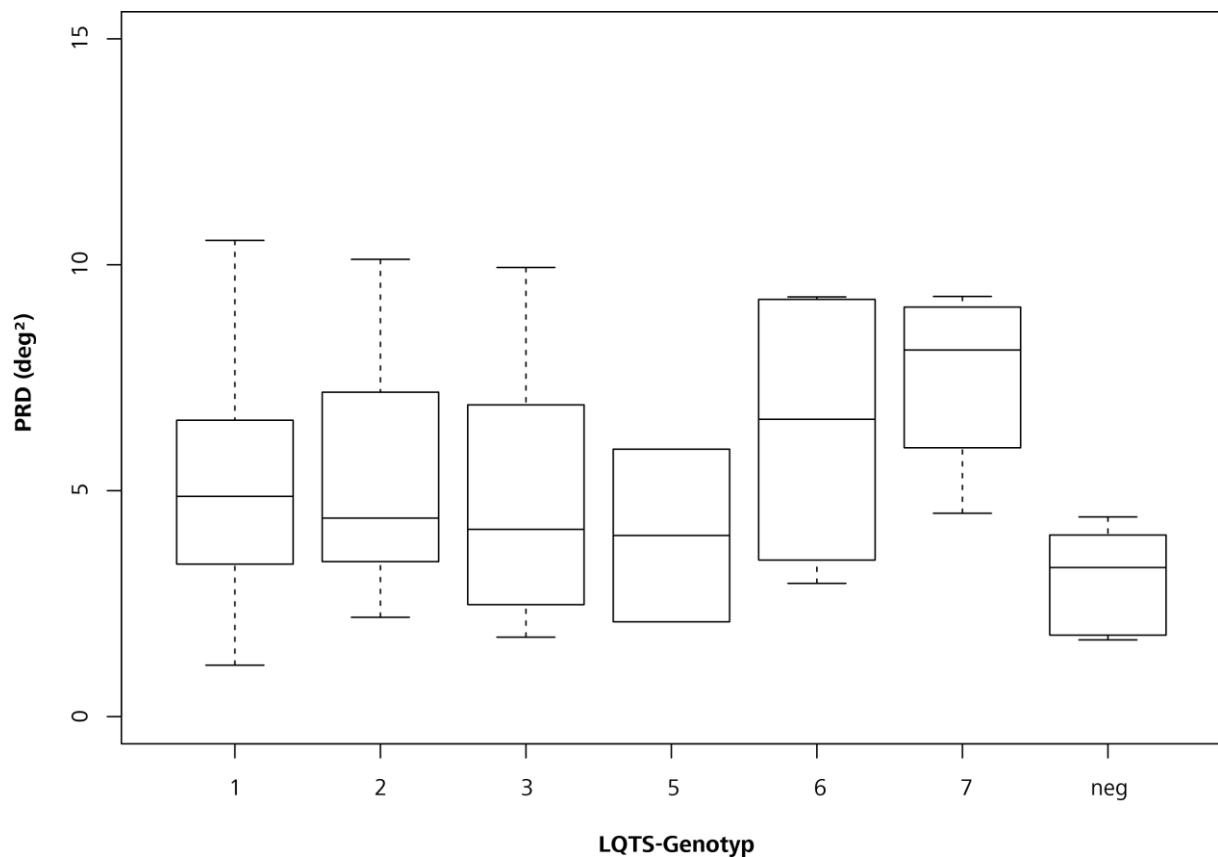


Abbildung 7: Boxplot für PRD und LQTS-Subtyp

LQTS 1	LQTS 2	LQTS 3	LQTS 5	LQTS 6	LQTS 7	neg
4,88 (3,23)	4,40 (3,86)	4,15 (4,52)	4,01 (3,82)	6,58 (6,06)	8,12 (3,96)	3,30 (2,65)

Tabelle 5: PRD-Median und Interquartilsabstand (*IQA*) der einzelnen LQTS-Genotypen für Abbildung 7

3.2.1 Primärer Endpunkt beim LQTS

Abbildung 8 zeigt den Boxplot für den primären Endpunkt beim LQTS. Die Plots trennten sich signifikant ($p = 0,003$) (Abbildung 8). Der mediane PRD-Wert der asymptomatischen Patienten lag bei $4,24 \text{ deg}^2$ mit einem IQA von $2,96 \text{ deg}^2$. Die symptomatischen Patienten hatten einen medianen PRD-Wert von $6,51 \text{ deg}^2$ bei einem IQA von $6,29 \text{ deg}^2$.

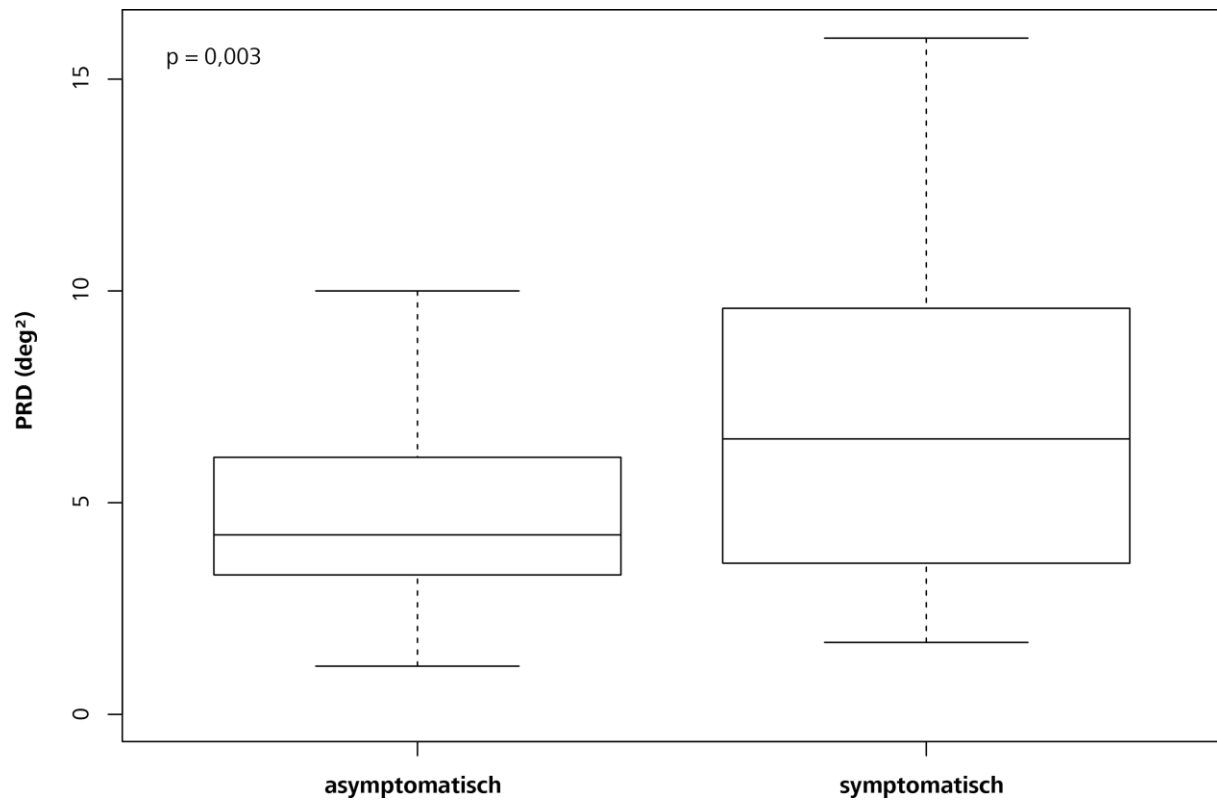


Abbildung 8: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS. Als Symptome wurden das erstmalige Auftreten einer Synkope, eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert.

Die ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels der PRD lag deutlich über der Diagonalen (Abbildung 9). Die Fläche unter der Kurve (*Area under the Curve*, AUC) betrug dabei 0,681 mit einem 95 % CI von 0,566 – 0,797. Der p-Wert war 0,003. Am Cut-off von 5,75 deg² hatte die PRD eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 73 %.

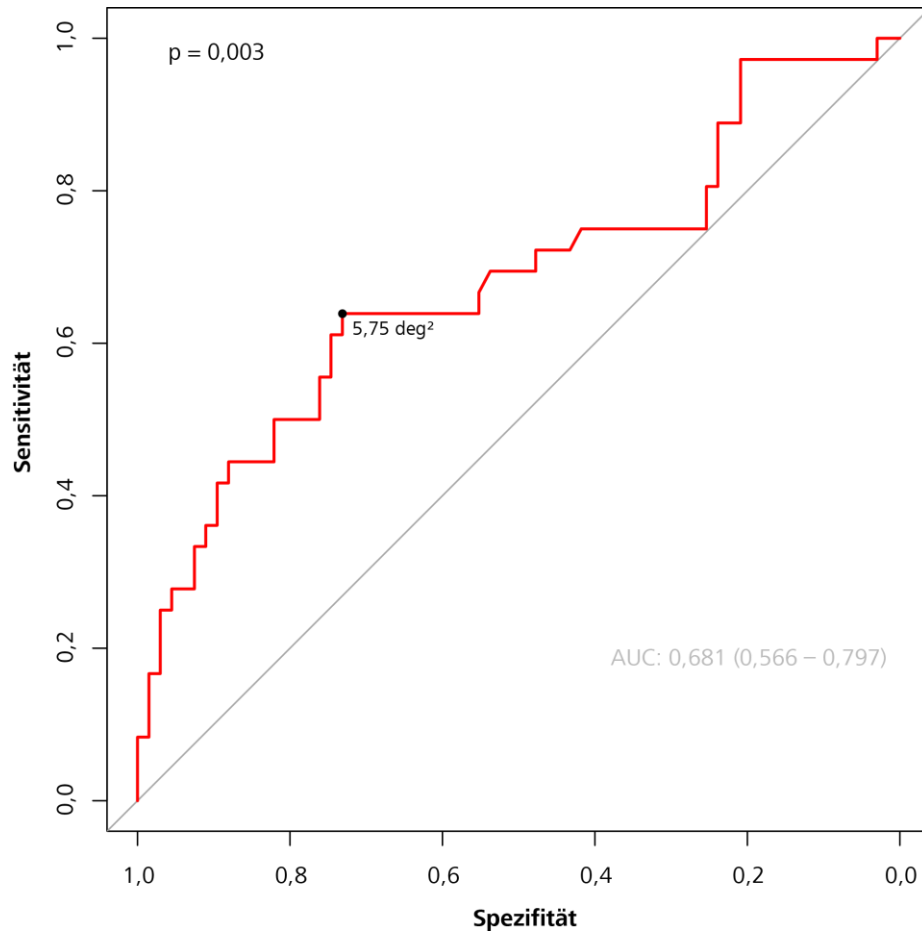


Abbildung 9: ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS. Eingezeichnet ist zudem der PRD Cut-off von 5,75 deg².

Der etablierte Cut-off-Wert von 5,75 deg² [37] teilte das Kollektiv in eine Hochrisikogruppe ($\geq 5,75$ deg²) mit 41 Patienten und eine Niedrigrisikogruppe ($< 5,75$ deg²) mit 62 Patienten ein. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für Symptome konnte dann in einer modifizierten Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden (Abbildung 10). Die beiden Gruppen trennten sich deutlich voneinander. Im Alter von 40 Jahren waren 78 % der Hochrisiko- und lediglich 30 % der Niedrigrisikogruppe symptomatisch (log-rank $p < 0,001$).

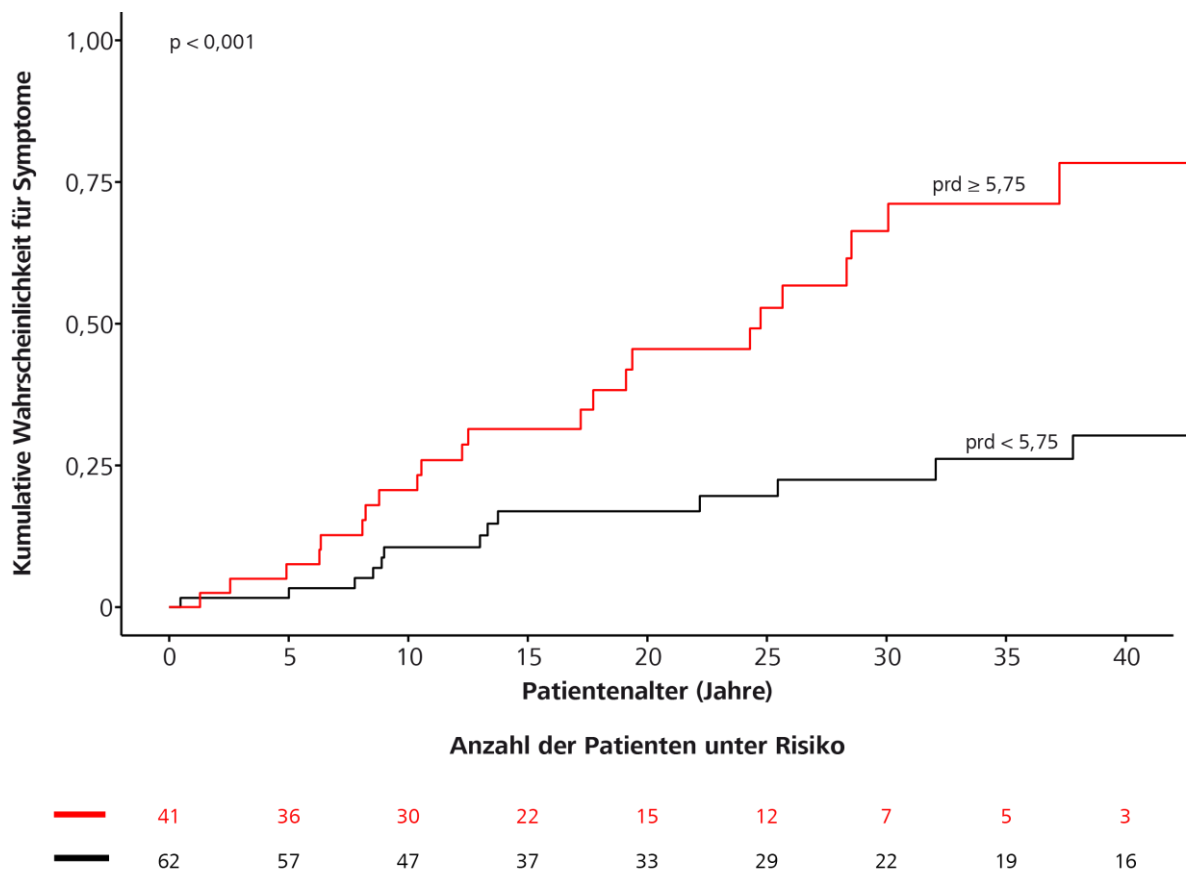


Abbildung 10: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- (PRD $\geq 5,75$ deg²; *rot*) und Niedrigrisikogruppe (PRD $< 5,75$ deg²; *schwarz*) für den primären Endpunkt beim LQTS.

3.2.2 Sekundärer Endpunkt beim LQTS

Wurde der sekundäre Endpunkt (Herzstillstand, Krampfanfall) berücksichtigt, war der Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Der mediane PRD-Wert der asymptomatischen Patienten war $4,27 \text{ deg}^2$ mit einem IQA von $3,34 \text{ deg}^2$, der mediane PRD-Wert der symptomatischen Patienten hingegen war $7,61 \text{ deg}^2$ mit einem IQA von $3,91 \text{ deg}^2$ (Abbildung 11).

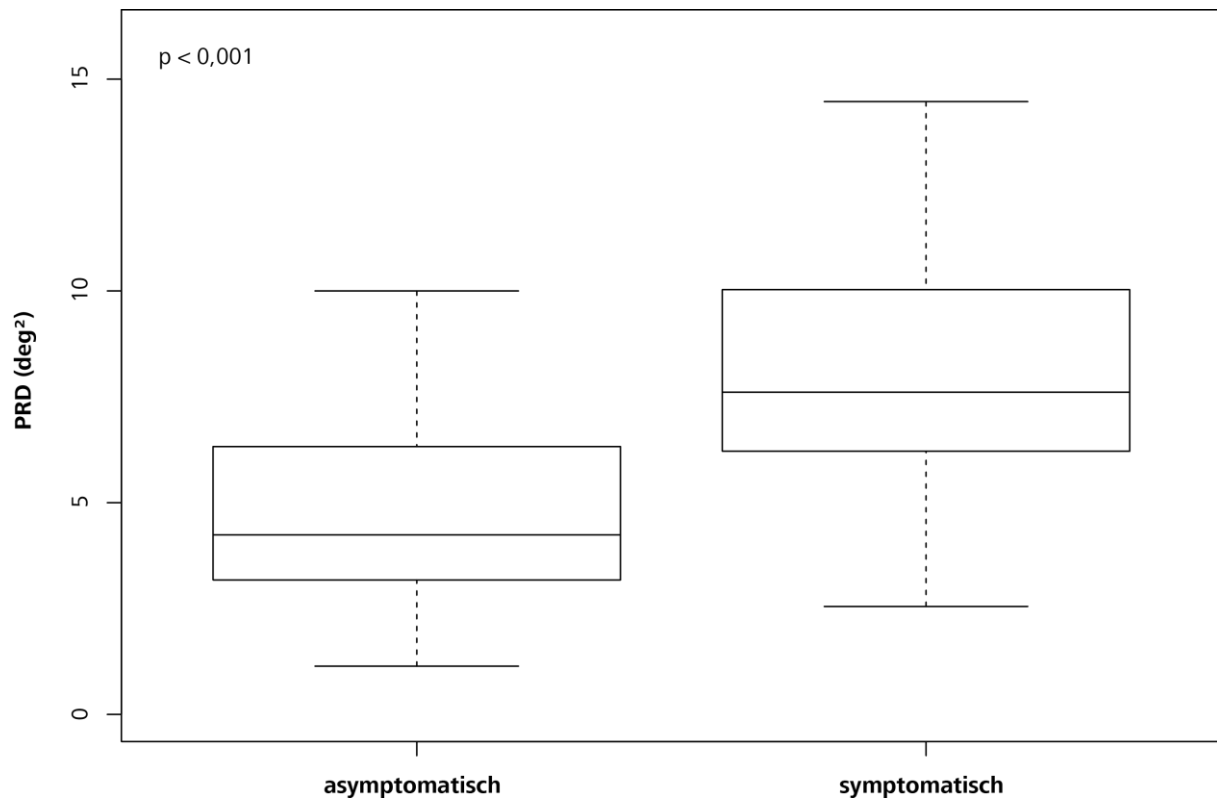


Abbildung 11: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS. Als Symptome wurden das erstmalige Auftreten eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert.

Für den sekundären Endpunkt beim LQTS ergab sich eine ROC-Kurve, die ebenfalls deutlich über der Diagonalen lag (Abbildung 12). Die AUC betrug hierbei 0,793 (CI: 0,678 – 0,907) bei einem p-Wert von $< 0,001$. Bei einer PRD von $5,75 \text{ deg}^2$ war die Sensitivität 85 % und die Spezifität 71 %.

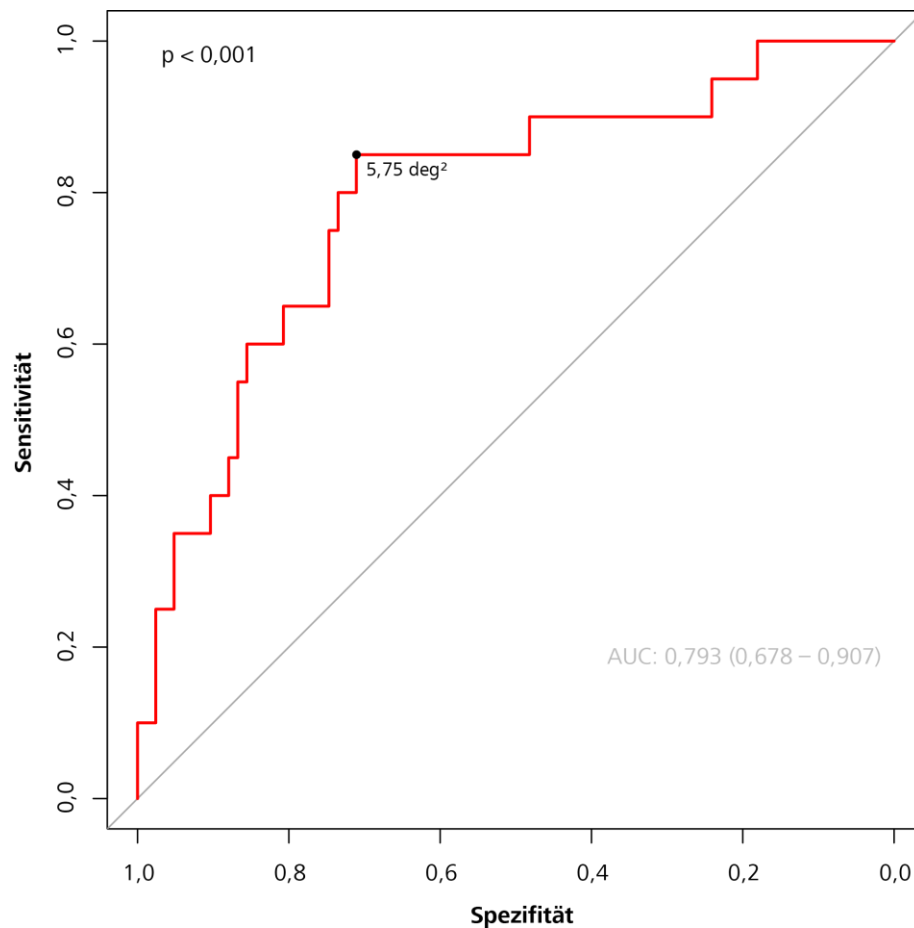


Abbildung 12: ROC-Kurve für die Prädiktion des sekundären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS. Eingezeichnet ist zudem der PRD Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$.

In der modifizierten Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 13) mit 41 Hochrisiko- und 62 Niedrigrisikopatienten, zeigte sich deutlich der Unterschied zwischen den Gruppen. Mit 40 Jahren waren 62 % der Hochrisiko- und 9 % der Niedrigrisikogruppe symptomatisch (log-rank $p < 0,001$).

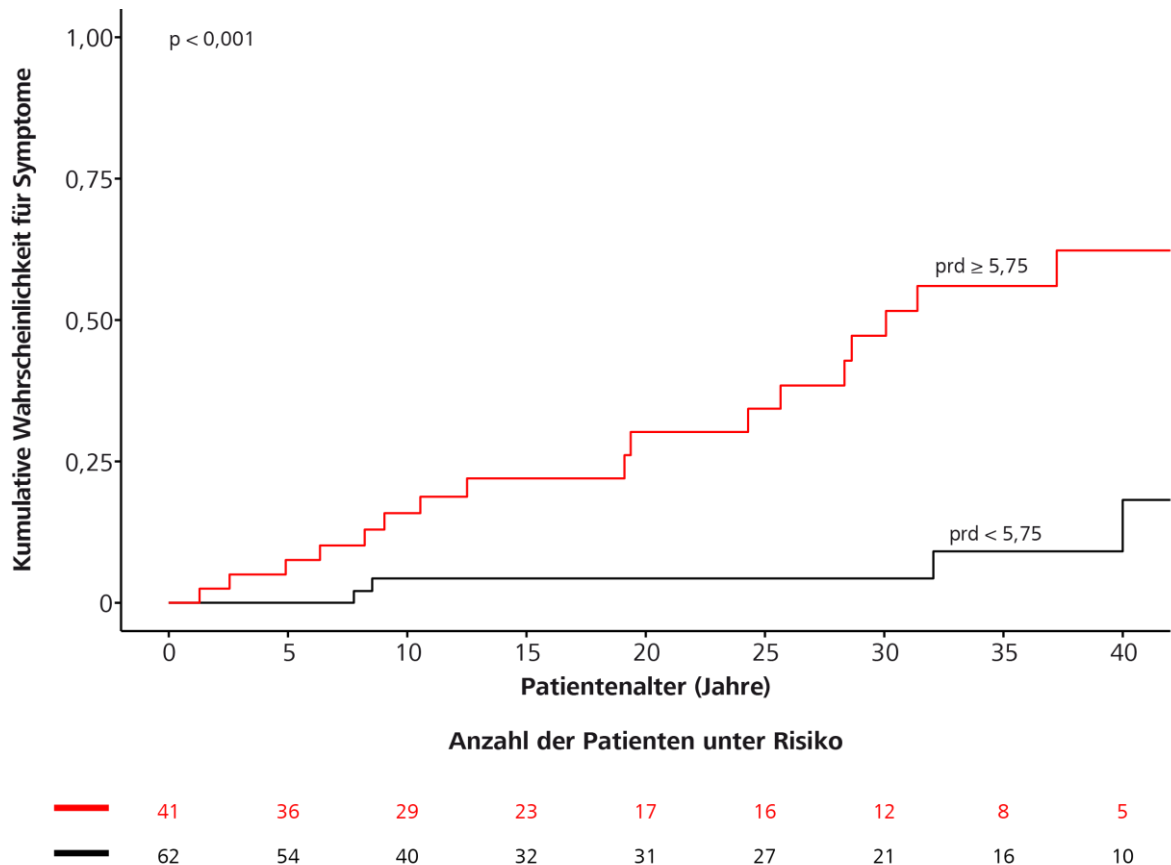


Abbildung 13: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- ($PRD \geq 5,75 \text{ deg}^2$; *rot*) und Niedrigrisikogruppe ($PRD < 5,75 \text{ deg}^2$; *schwarz*) für den sekundären Endpunkt beim LQTS.

3.2.3 Korrelation zwischen PRD und QT_c -Zeit beim LQTS

Getestet wurde der Zusammenhang zwischen der PRD und der QT_c -Zeit. Der Pearson-Korrelationskoeffizient ergab für diese beiden Variablen einen Wert von 0,15 und ein 95 % CI von -0,04 – 0,33. Der p-Wert war 0,129. Damit zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen PRD und QT_c -Zeit.

3.2.4 Multivariate Analyse für LQTS und den primären Endpunkt

Die erhöhte PRD $\geq 5,75 \text{ deg}^2$ zeigte eine *Hazard Ratio* (HR) von 2,93 bei einem 95 % CI von 1,39 – 6,18 und einem p-Wert von 0,005. Weder die QT_c-Zeit über 500 ms, noch die Therapie mit Betablockern waren mit p-Werten von 0,051 für die QT_c-Zeit, beziehungsweise 0,450 für die Betablocker-Therapie signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert (Tabelle 6).

Risiko-Prädiktor	Hazard Ratio (95 % CI) *	p-Wert
PRD $\geq 5,75 \text{ deg}^2$	2,93 (1,39 – 6,18)	0,005
QT _c $\geq 500 \text{ ms}$	2,19 (0,99 – 4,79)	0,051
Therapie mit Betablocker	1,33 (0,63 – 2,84)	0,450

*adjustiert für Alter und Geschlecht

Tabelle 6: LQTS – multivariate Cox-Regressionsanalyse

3.3 PRD beim LQTS Typ 1

3.3.1 Primärer Endpunkt beim LQTS Typ 1

Im Boxplot für das LQTS Typ 1 (Abbildung 14) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) in der Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Die beiden Boxen trennten sich eindeutig voneinander mit einem medianen PRD-Wert von $4,61 \text{ deg}^2$ (IQA $2,14 \text{ deg}^2$) bei asymptomatischen Patienten und $6,47 \text{ deg}^2$ (IQA $5,70 \text{ deg}^2$) bei symptomatischen Patienten.

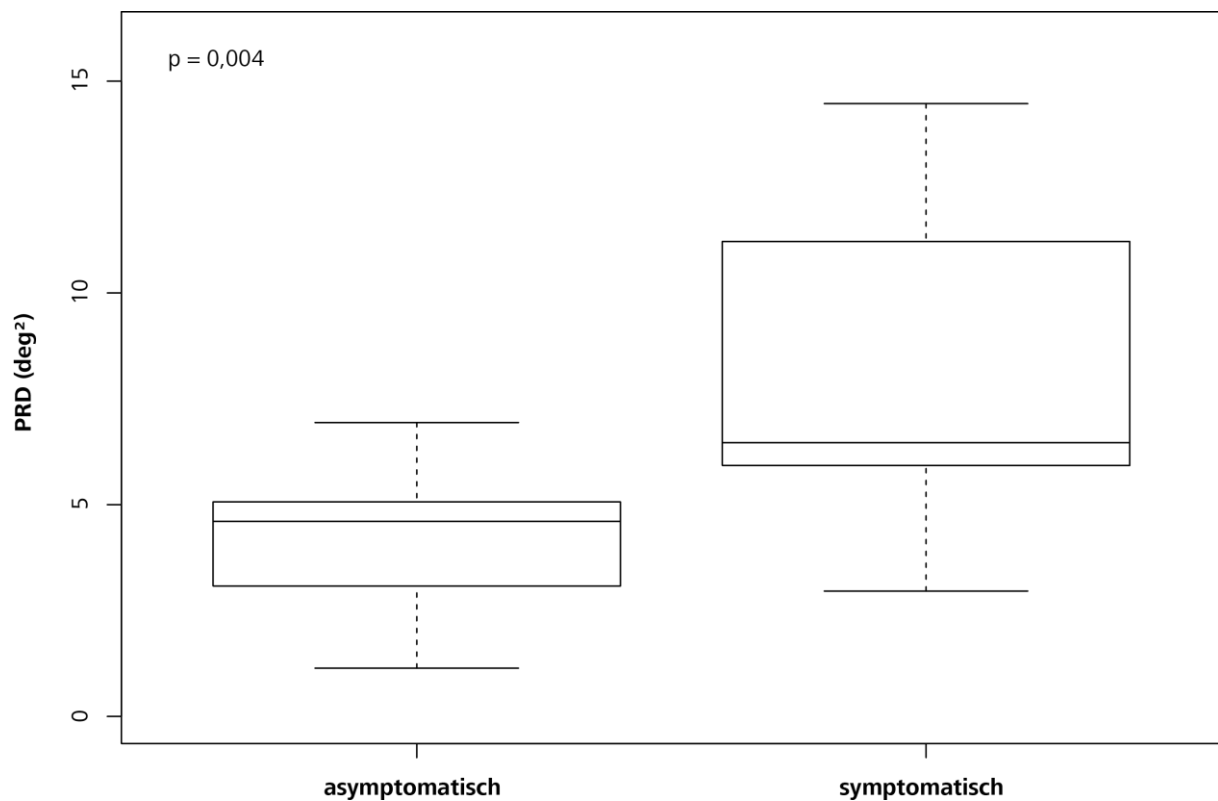


Abbildung 14: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS Typ 1. Als Symptome wurden das erstmalige Auftreten einer Synkope, eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert.

Die ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1 lag deutlich über der Diagonalen (Abbildung 15). Die AUC betrug dabei 0,802 (CI: 0,643 – 0,961) bei einem signifikanten p-Wert von $p = 0,004$. Der Cut-off der PRD lag mit $5,75 \text{ deg}^2$ im optimalen Bereich mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 79 %.

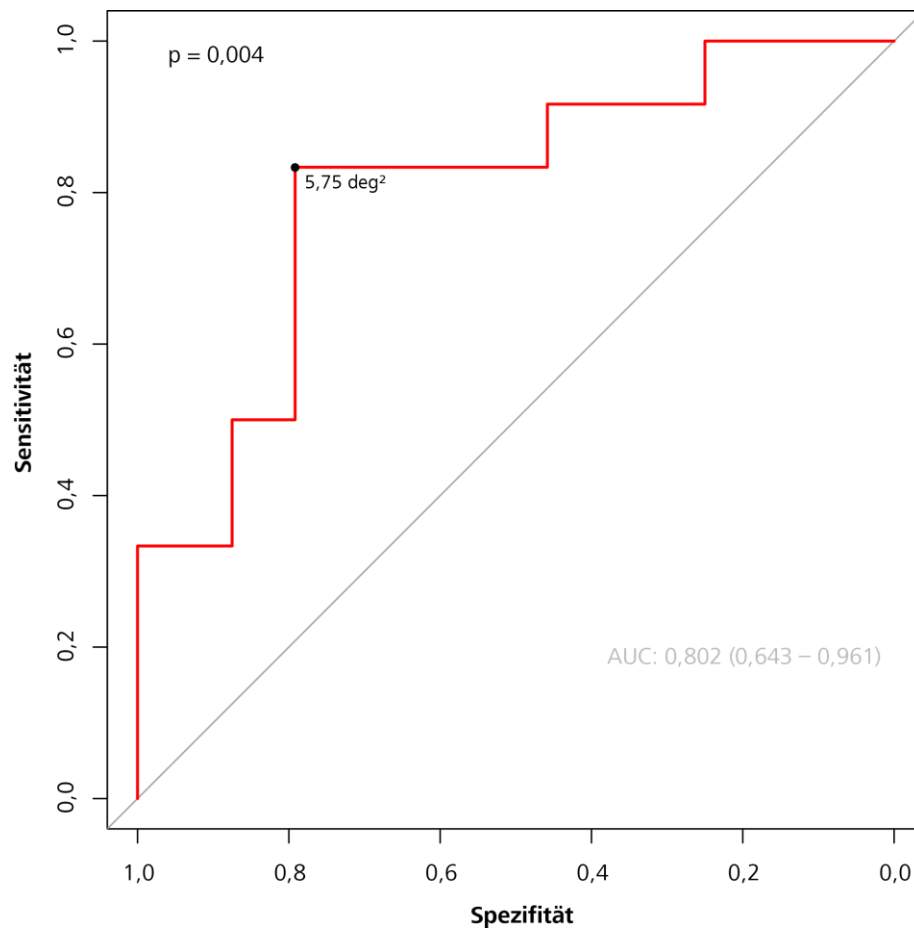


Abbildung 15: ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1. Eingezeichnet ist zudem der PRD Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$.

Von den 36 Patienten mit LQTS Typ 1 wurden 15 Patienten aufgrund einer erhöhten PRD $\geq 5,75$ deg² in die Hochrisikogruppe eingeteilt. Es verblieben 21 Patienten in die Niedrigrisikogruppe. In der modifizierten Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 16) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Ereignisrate zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe. Mit 40 Jahren waren in der Hochrisikogruppe 78 % symptomatisch, in der Niedrigrisikogruppe dagegen waren es nur 16 % (log-rank $p < 0,001$).

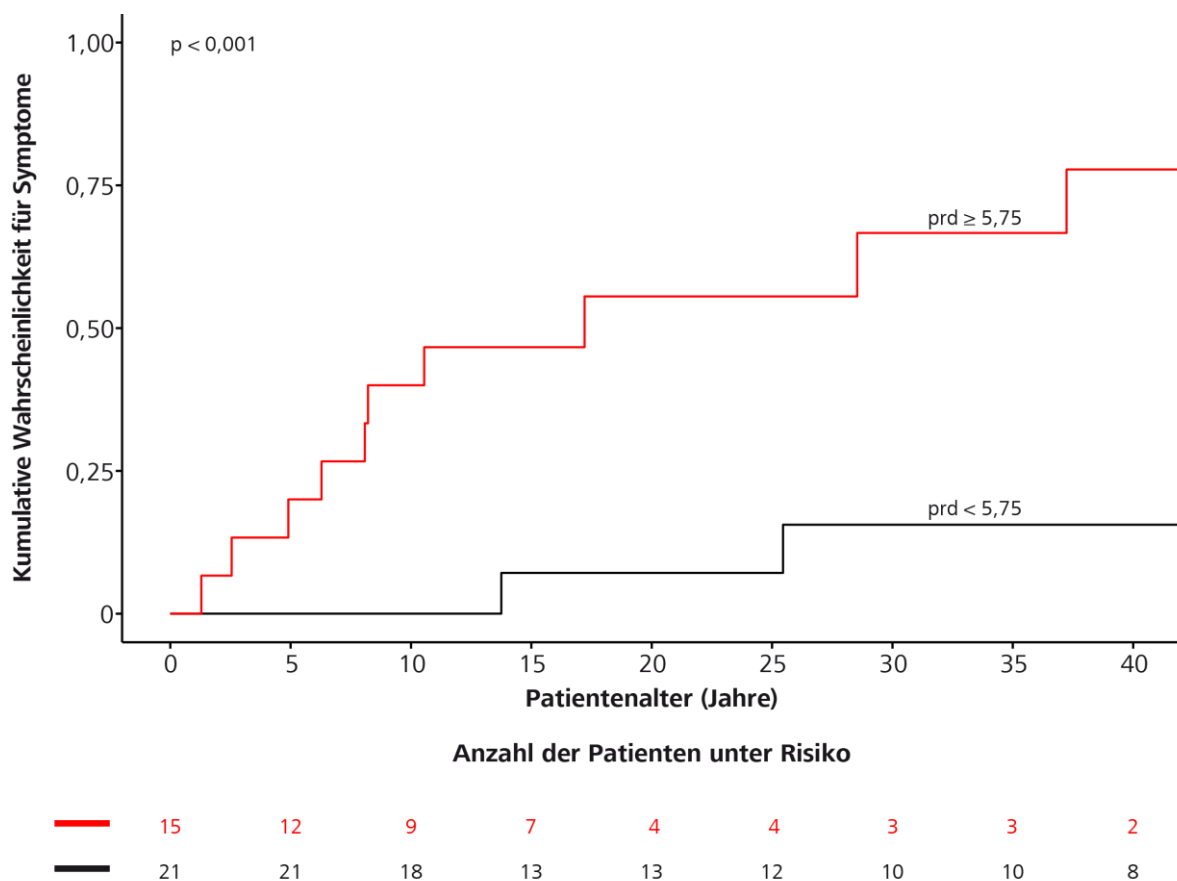


Abbildung 16: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- (PRD $\geq 5,75$ deg²; *rot*) und Niedrigrisikogruppe (PRD $< 5,75$ deg²; *schwarz*) für den primären Endpunkt beim LQTS Typ 1.

3.3.2 Sekundärer Endpunkt beim LQTS Typ 1

Wurde der Endpunkt „Synkope“ unberücksichtigt gelassen und lediglich die Endpunkte „Krampfanfall“ und/oder „Herzstillstand“ verwendet, so ergab sich der in Abbildung 17 dargestellte Boxplot. Die beiden Boxen trennten sich dabei mit $p = 0,003$. Der mediane PRD-Wert der asymptomatischen Gruppe lag bei $4,66 \text{ deg}^2$ mit einem IQA von $3,14 \text{ deg}^2$. Die symptomatische Gruppe hatte einen medianen PRD-Wert von $6,69 \text{ deg}^2$ bei einem IQA von $5,77 \text{ deg}^2$.

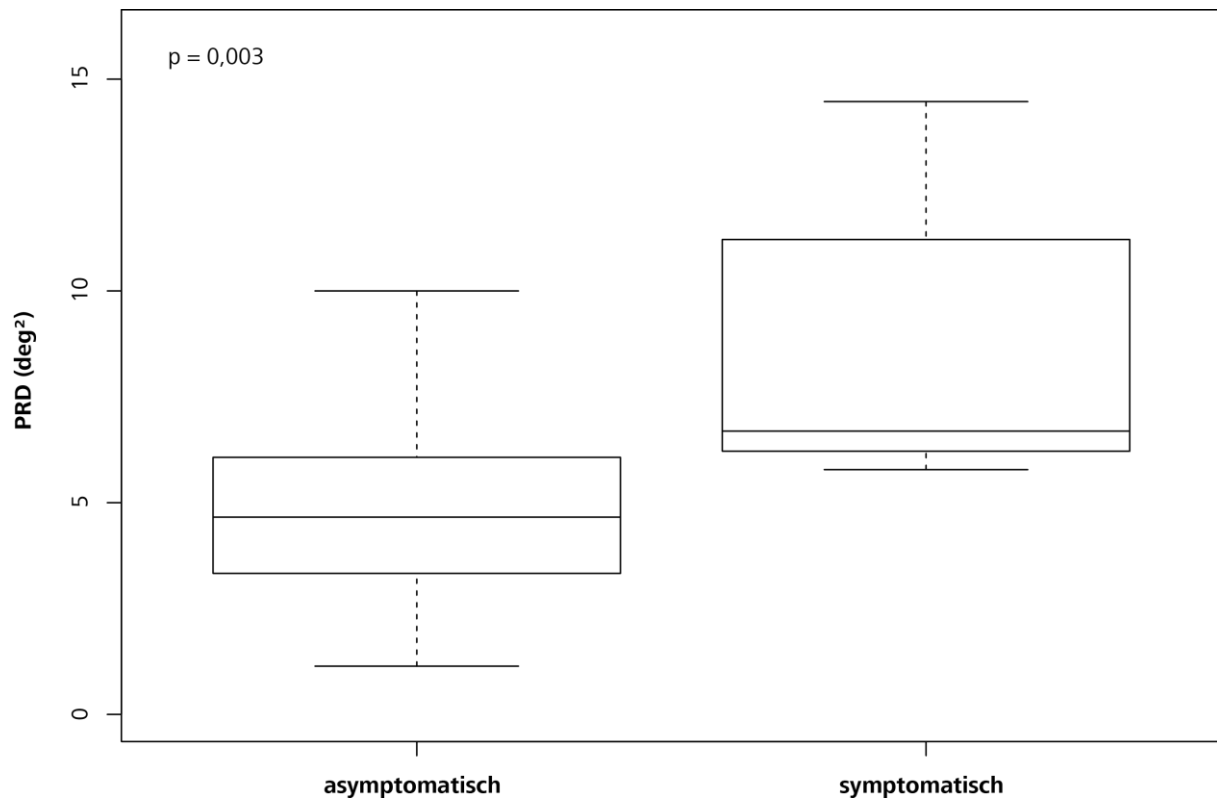


Abbildung 17: Boxplot für die Verteilung der PRD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit LQTS Typ 1. Als Symptome wurden das erstmalige Auftreten eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes definiert.

Die ROC-Kurve für die Prädiktion des sekundären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1 lag deutlich über der Diagonalen (Abbildung 18). Die AUC betrug dabei 0,862 mit einem CI von 0,737 – 0,987. Der p-Wert war dabei 0,003. Die Kurve stieg steil an und erreichte bei einem Cut-off von 5,75 deg² eine Spezifität von 72 % bei einer Sensitivität von 100 %.

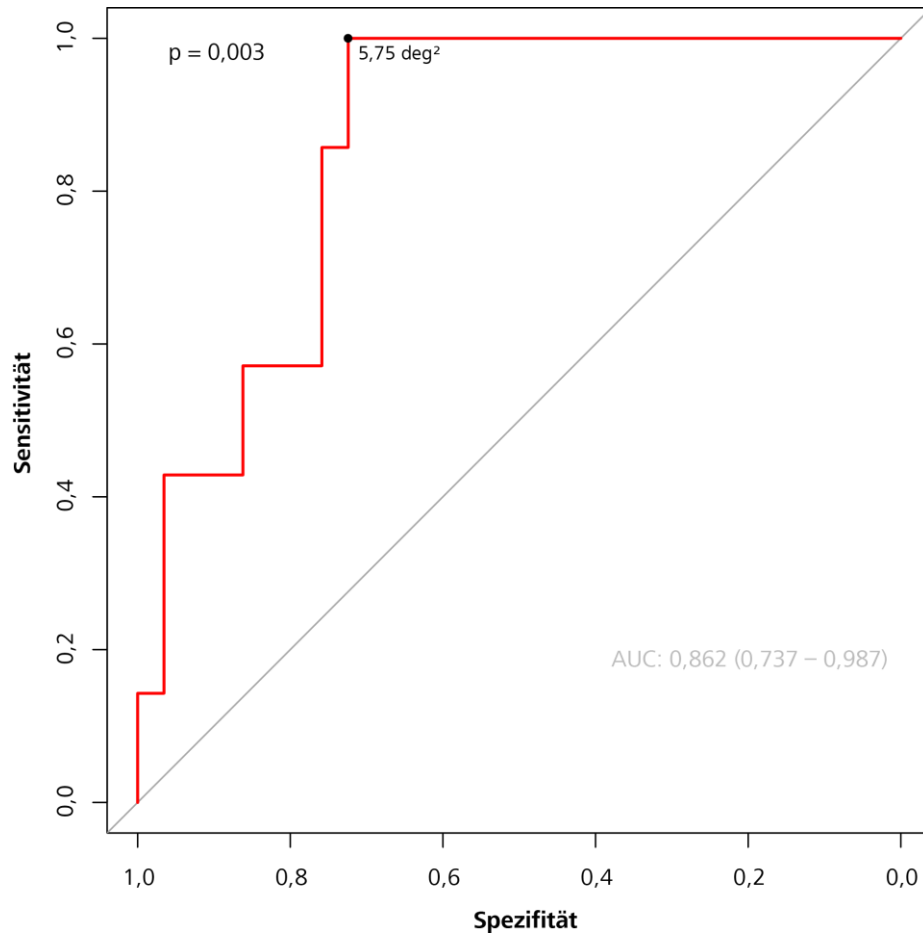


Abbildung 18: ROC-Kurve für die Prädiktion des sekundären Endpunktes mittels PRD bei Patienten mit LQTS Typ 1. Eingezeichnet ist zudem der PRD Cut-off von 5,75 deg².

Die modifizierte Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 19), verdeutlicht die sehr gute Trennung der beiden Risikogruppen. Patienten der Niedrigrisikogruppe im Kollektiv zeigten im beobachteten Zeitraum keine der Symptome (0 % im Alter von 40 Jahren), weshalb eine sinnvolle Berechnung des p-Wertes nicht möglich war. Mit 40 Jahren waren in der Hochrisikogruppe 55 % symptomatisch.

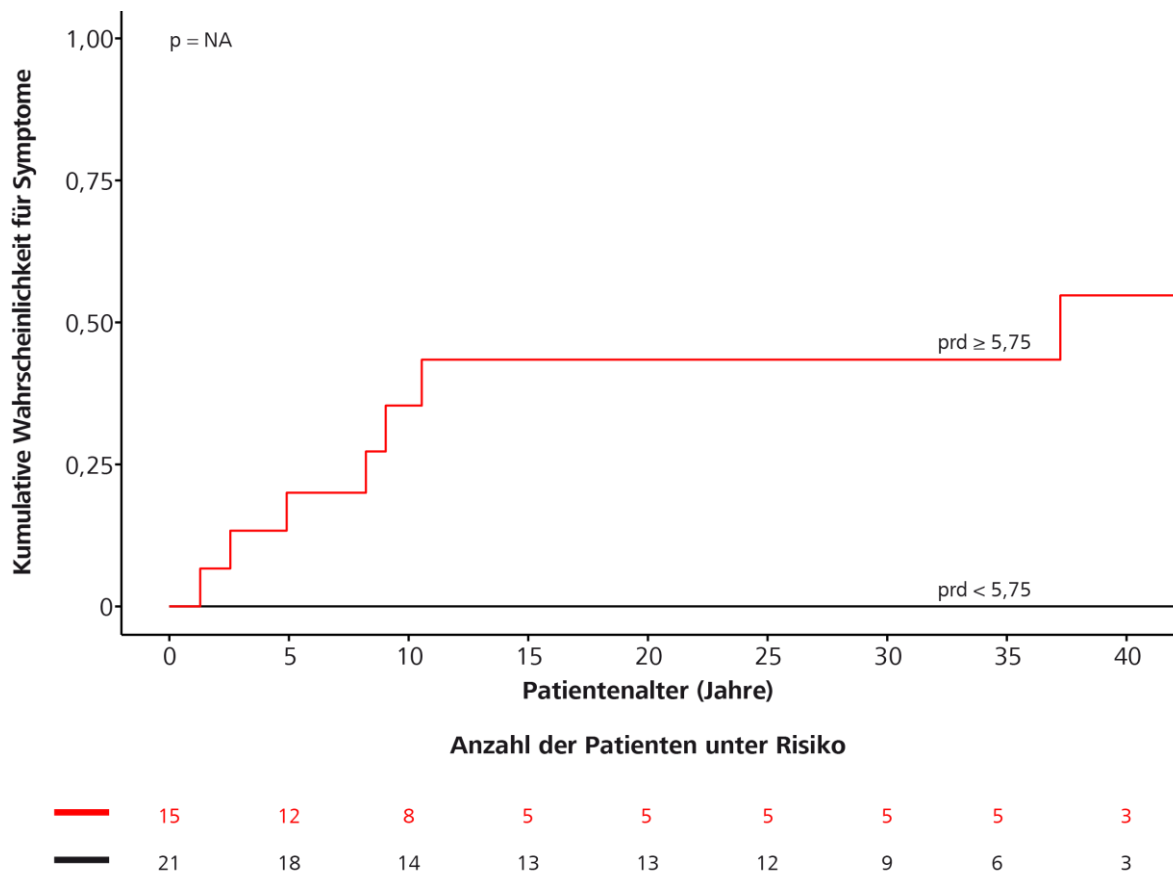


Abbildung 19: Modifizierte Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit von Symptomen in der Hochrisiko- (PRD $\geq 5,75$ deg²; *rot*) und Niedrigrisikogruppe (PRD $< 5,75$ deg²; *schwarz*) für den sekundären Endpunkt beim LQTS Typ 1.

3.3.3 Korrelation zwischen PRD und QT_c-Zeit beim LQTS Typ 1

Getestet wurde die Korrelation für die PRD und die QT_c-Zeit bei LQTS Typ 1-Patienten. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug dabei 0,32 (CI: -0,01 – 0,59; p = 0,053). Es bestand analog zum Gesamtkollektiv keine Korrelation zwischen PRD und QT_c-Zeit.

3.3.4 Multivariate Analyse für LQTS Typ 1 und den primären Endpunkt

In der multivariaten, für Alter und Geschlecht adjustierten Cox-Regressionsanalyse beim LQTS Typ 1 (Tabelle 7) hatte die PRD mit dem Cut-off von 5,75 deg² eine HR von 9,20 bei einem 95 % CI von 1,96 – 43,18 und einem signifikanten p-Wert von 0,005. Die QT_c-Zeit über 500 ms und die Therapie mit Betablockern waren, wie bereits beim LQTS-Gesamtkollektiv, nicht signifikant für die Symptommvorhersage. Die p-Werte waren 0,071 für die QT_c-Zeit und 0,180 für Betablocker.

Risiko-Prädiktor	Hazard Ratio (95 % CI) *	p-Wert
PRD \geq 5,75 deg ²	9,20 (1,96 – 43,18)	0,005
QT _c \geq 500 ms	2,00 (0,94 – 4,24)	0,071
Therapie mit Betablocker	1,67 (0,79 – 3,54)	0,180

*adjustiert für Alter und Geschlecht

Tabelle 7: LQTS Typ 1 – multivariate Cox-Regressionsanalyse

Die PRD zeigte beim LQTS Typ 1 eine signifikant bessere Prädiktion der Symptome als bei allen anderen im Patientenkollektiv vorhandenen LQTS-Genotypen (Interaktionsterm zwischen PRD und LQTS-Typ: p = 0,030).

4. Diskussion

Mit dieser Arbeit soll der Wert der PRD zur LQTS-Risikostratifizierung ermittelt werden. Hierzu wurde ein Kollektiv aus 103 LQTS-Patienten im Gesamten sowie die Untergruppe LQTS Typ 1 getrennt analysiert. 103 Patienten mögen niedrig erscheinen, beachtet man jedoch die Prävalenz der Erkrankung, ist dies eine sehr gute Zahl für eine single-center Studie.

Das Ergebnis der Arbeit zeigt, dass die PRD ein vielversprechender Risikoparameter bei LQTS-Patienten ist. Wird der von Rizas et al. etablierte Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$ verwendet, hat die PRD eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Die PRD zeigt beim LQTS und beim LQTS Typ 1 eine deutlich bessere Prädiktion, wenn Synkopen nicht als Endpunkte gewertet werden. Synkopen werden anamnestisch oft ungenau erfasst und die Unterscheidung zwischen kardialen, beziehungsweise arrhythmischen Synkopen und Synkopen anderer Genese, wie beispielsweise orthostatischen oder vasovagalen Synkopen, ist retrospektiv nur schwer möglich. Krampfanfälle und Herzstillstände sind jedoch in dem getesteten Kollektiv mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit durch vorhergehende Arrhythmien verursacht. Es wird angenommen, dass die Ursache für die bei LQTS-Patienten auftretenden Krampfanfälle kein neurologisches Defizit, sondern TdP-Tachykardien sind, die zu einer kurzfristigen Minderdurchblutung des Gehirns und in dessen Folge zu Krampfanfällen führen [50], [51].

4.1 Physiologie

Im gesunden Herzen führt eine erhöhte sympathische Stimulation zu einer höheren Herzfrequenz und einer kürzeren AV-Überleitungszeit. Damit eine schnellere Frequenz möglich ist, muss das Aktionspotential in den Myozyten des Ventrikels und die TDR verkürzt werden. Diese Effekte werden hauptsächlich durch den langsamen Kaliumkanal I_{Ks} gesteuert, der beim LQTS Typ 1 verändert ist [52].

Bei LQTS-Patienten, insbesondere bei Typ 1, kommt es durch die sympathische Aktivierung zu einem Mismatch zwischen Herzfrequenzanstieg und Aktionspotentialdauer. Die Verlängerung des QT-Intervalls erhöht das Risiko für EADs, wobei die Erhöhung der TDR mit Phase-2-Reentry-Tachykardien assoziiert ist. Diese polymorphen Reentry-Tachykardien können sich als extrem schnelle TdP-Tachykardien darstellen [25], [53].

Aufgrund der oben genannten Gegebenheit besteht bei LQTS-Patienten ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien und SCD wenn der sympathische Tonus erhöht ist. Die kardiale sympathische Aktivität kann durch die PRD quantifiziert werden. Rizas et al. zeigten, dass die PRD ein indirektes Maß für die sympathische Aktivität am Ventrikelmyokard ist. Die PRD wird durch sympathische Aktivierung signifikant erhöht und durch die Gabe von Betablockern signifikant erniedrigt [37].

Bei der Analyse des LQTS-Kollektivs fällt auf, dass bereits die mediane PRD der asymptomatischen Patienten höher ist als bei den Langzeitüberlebenden nach Myokardinfarkt aus der Originalarbeit von Rizas et al. 2014 ($4,24 \text{ deg}^2$ vs. $2,66 \text{ deg}^2$) [37]. Dies könnte auf die

krankheitsbedingt instabilere Ausbreitung der ventrikulären Repolarisation bei diesen Patienten zurückzuführen sein.

Interessanterweise selektiert aber auch bei LQTS-Patienten der ursprünglich für Post-Myokardinfarkt-Patienten etablierte Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$ die Hochrisikopatienten sehr gut. Der berechnete ideale Cut-off-Wert ist jedoch mit $7,03 \text{ deg}^2$ noch etwas höher. Die höhere PRD und damit höhere sympathische Aktivität stellt für die Betroffenen einen direkten Risikofaktor für Arrhythmien da.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die bereits in der Patientencharakteristik (Punkt 3.1) genannte Patientin Nummer 10. Die Patientin war hochsymptomatisch, weshalb eine hohe PRD zu erwarten gewesen wäre. Allerdings war die tatsächlich gemessene PRD mit $2,96 \text{ deg}^2$ deutlich unter dem Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$, was wiederum eine asymptomatische Patientin vermuten lässt. Grund für diese Abweichung könnte die bei der Patientin im Jahr 1988 vorgenommene Sympathektomie sein. Durch die fehlende sympathische Innervierung des Ventrikelmuskels gibt es nur minimale niederfrequente Veränderungen der Repolarisation, wodurch die PRD niedrig ausfällt. Da kein EKG von vor der Sympathektomie vorhanden war, konnte dieser Sachverhalt leider nicht abschließend geklärt werden. Es ist jedoch ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich bei der PRD um ein indirektes Maß für die sympathische Aktivität handelt.

4.2 Risikoprädiktion

Der häufigste benutzte LQTS-Risikoparameter ist die QT_c -Zeit. Sie ist einfach zu erheben und Teil der LQTS-Diagnosekriterien (siehe Punkt 1.1.1) [2]. Priori et al. teilen das LQTS anhand dem QT_c -Cut-off von 500 ms und dem Genotyp in drei Risikogruppen ein. Die höchste Risikogruppe hat mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ein kardiales Ereignis (Synkope, Herzstillstand, SCD) vor dem 40. Lebensjahr. Zu dieser Gruppe zählen Patienten mit einer $QT_c \geq 500 \text{ ms}$ und den Genotypen Typ 1 und Typ 2, sowie männliche Typ 3-Patienten. Ein mittleres Risiko (30 – 49 % bis zum vollendeten 40. Lebensjahr) wird weiblichen LQTS Typ 3-Patienten unabhängig von der QT_c -Zeit, sowie weiblichen LQTS Typ 2- und männlichen Typ 3-Patienten mit einer $QT_c < 500 \text{ ms}$ zugeordnet. Das niedrigste Risiko ($< 30 \%$ bis zum vollendeten 40. Lebensjahr) haben LQTS Typ 1-Patienten und männliche Typ 2-Patienten mit einer $QT_c < 500 \text{ ms}$ [49].

Goldenberg et al. konnten zeigen, dass ca. 25 % der LQTS-Patienten eine normale QT_c -Zeit aufweisen. Diese Patienten haben zwar ein signifikant niedrigeres Risiko als diejenigen Patienten mit einer erhöhten QT_c -Zeit, dennoch haben die Patienten ein höheres Risiko als ihre nicht erkrankten Familienmitglieder. Dies zeigt, dass eine normale QT_c -Zeit kein optimaler Screening-Parameter bei LQTS-Familien ist und auch bei Patienten mit normaler QT_c -Zeit ein genetischer Test in Erwägung gezogen werden sollte [34].

In einer anderen Arbeit konnten Goldenberg et al. zeigen, dass die Risikoprädiktion der QT_c -Zeit von Geschlecht und vorangegangenen Synkopen abhängig ist. Männliche Patienten ohne Synkope in der Anamnese und erhöhter QT_c -Zeit $> 500 \text{ ms}$ hatten ein 12fach erhöhtes Risiko für eine lebensbedrohliche Arrhythmie im Vergleich zu weiblichen Patienten mit denselben Voraussetzungen (HR männlich vs. weiblich 12,11 (CI: 3,73 – 39,31)). In diesem Kollektiv war die

Risikoprädiktion der QT_c-Zeit sehr gut. Die Prädiktion sank jedoch, wenn es anamnestisch zu Synkopen gekommen war (HR männlich vs. weiblich 2,68 (CI: 1,22 – 5,91)). Goldenberg et al. zeigten zudem, dass die Risikofaktoren zeit- und altersabhängig sind [54]. Damit die QT_c-Zeit als effizienter Risikoprädiktor eingesetzt werden kann, ist eine genaue Anamnese und Berücksichtigung der unterschiedlichen Faktoren unerlässlich. Die genaue Risikoprädiktion mit Hilfe der QT_c-Zeit ist in der Anwendung daher kompliziert.

Im vorliegenden Kollektiv zeigt ebenfalls ein Großteil der symptomatischen Patienten eine normale QT_c-Zeit. Dennoch wurde bei 32 von 103 Patienten eine abnormale PRD $\geq 5,75 \text{ deg}^2$ gemessen, obwohl die QT_c-Zeit unter 500 ms lag. Von diesen 32 Patienten zeigten sich wiederum 15 Patienten symptomatisch. Durch die Kombination von PRD und QT_c-Zeit konnten zusammen 72 % aller symptomatischen Patienten erkannt werden.

Werden nur LQTS Typ 1-Patienten betrachtet und nur die harten Endpunkte Herzstillstand und Krampfanfall zugelassen, so ist die PRD sogar in der Lage 100 % der Patienten zu selektieren. Die QT_c-Zeit alleine findet dagegen nur knapp 29 % der symptomatischen LQTS Typ 1-Patienten.

In der multivariaten Analyse ist eine erhöhte PRD $\geq 5,75 \text{ deg}^2$ der einzige signifikante Prädiktor des primären Endpunktes, sowohl im LQTS-Gesamtkollektiv als auch in der LQTS Typ 1-Subgruppe. Die Kombination aus PRD und QT_c-Zeit ermöglicht eine nahezu vollständige Selektion der Hochrisikopatienten.

Neben der PRD gibt es bereits andere Ansätze, die Risikoprädiktion für den SCD im Allgemeinen und das LQTS im Speziellen zu verbessern. In einigen Zentren wird hierfür das T-Wellen Spitze-zu-T-Wellen-Ende-Intervall (*T-Peak-to-End*, T_{PE}) gemessen. Pannikkath et al. zeigten, dass das T_{PE} bei SCD-Patienten mit koronarer Herzkrankheit, aber mit einer normalen QT_c-Zeit, signifikant länger war (83,8 ms [81,4 ms – 86,1 ms]) als bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, normaler QT_c-Zeit und ohne SCD (74,5 ms [72,9 ms – 76,0 ms]). Das T_{PE} gilt als Maß für die TDR, während der das Epikard bereits repolarisiert und voll erregbar ist, sich die M-Zellen aber noch in der Repolarisation befinden und vulnerabel für EADs sind [55].

Bei flachen oder biphasischen T-Wellen wird die Erhebung des T_{PE} schwierig. Die Messung der PRD ist dagegen einfacher, da nur der Anfang und das Ende und nicht die Spitze einer T-Welle benötigt werden. Das T_{PE} gilt als statischer Parameter und kann daher nur die Ruhe-TDR während eines kurzen Zeitintervalls abbilden. Die PRD wird im Gegensatz zum T_{PE} als dynamischer Risikoparameter aus einem längeren Zeitintervall bestimmt und bildet die sympathisch getriggerte TDR ab. Da für den SCD insbesondere eine durch den Sympathikus erhöhte TDR verantwortlich gemacht wird, ergeben sich hieraus pathophysiologische Vorteile für die Risikoprädiktion mit Hilfe der PRD.

Besonders bei LQTS Typ 1-Patienten scheint das autonome Nervensystem der Schlüssel zur Risikoprädiktion zu sein. Crotti et al. konnten anhand der Herzfrequenzreduktion in der ersten Minute nach einer Ergometrie Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten identifizieren. Im Gegensatz zur PRD messen Crotti et al. damit die vagale Aktivität am Herzen. Auch ihre Methode zeigte beim LQTS Typ 2 und Typ 3 keine Risikoprädiktion, wird im Gegensatz zur PRD aber nicht durch eine Betablocker-Therapie beeinflusst [56].

Der Nachteil der Risikoprädiktion nach Crotti ist jedoch, dass für die Bestimmung eine Ergometrie notwendig ist. Für die Bestimmung der PRD hingegen reicht ein Ruhe-EKG, welches bei allen LQTS-Typen risikofrei erhoben werden kann.

4.3 Therapieoptimierung

Ist das Risiko ermittelt, muss die optimale Therapie für den entsprechenden Genotyp gefunden werden. LQTS Typ 3-Patienten wird beispielsweise eine frühe ICD-Implantation empfohlen, wohingegen LQTS Typ 1-Patienten besonders von einer Betablocker-Therapie profitieren [57].

Priori et al. zeigten, dass das Risiko für ein kardiales Ereignis (Synkope, Herzstillstand, SCD) unter Betablocker-Therapie beim LQTS Typ 1 am geringsten ist, wohingegen LQTS Typ 2- und Typ 3-Patienten häufiger Ereignisse zeigen. Der LQTS-Genotyp ist daher ein signifikanter Risikoprädiktor unter Betablocker-Therapie. LQTS Typ 1-Patienten profitieren aufgrund des KCNQ1-Defekts in größerem Maße von einer Betablocker-Therapie als andere Genotypen [58].

Dennoch gibt es auch innerhalb der Genotypen Unterschiede in der Betablocker-Ansprechrage [58], [59]. Die Identifikation derjenigen Patienten, die von einer Betablocker-Therapie profitieren bzw. nicht profitieren, ist bisher eine klinische Herausforderung. Diese Hochrisikopatienten werden meistens durch das Persistieren von Symptomen unter Therapie identifiziert. Es stehen jedoch auch einige Parameter zur Verfügung, um das Ansprechen von Betablockern zu messen. Neben der Ruhe- und Belastungsherzfrequenz kann auch das T_{PE} gemessen werden. Dieses wird durch Betablocker nur während kardialer Belastung signifikant verringert [60], [61]. Die Bewegung erschwert das derzeitige Auswertungsverfahren allerdings deutlich.

Die PRD kann auch hier eine Möglichkeit darstellen, diejenigen Individuen zu identifizieren, die von einer Betablocker-Therapie profitieren, d.h. deren PRD durch die Betablocker-Therapie entsprechend erniedrigt wird. Somit kann bei diesen Patienten eine adäquate Risikoreduktion erzielt werden. Spricht der Patient auf die Betablocker-Therapie an, so ist eine Titration der optimalen Dosis mit Hilfe der PRD denkbar, um eine patientenspezifische und damit nebenwirkungsarme Therapie zu erreichen. Eine insuffiziente Therapie hingegen kann bereits frühzeitig vor dem Eintreten von schwerwiegenden Symptomen erkannt werden. Durch die Steigerung der Medikamentendosis, beziehungsweise durch einen Therapiewechsel oder eine Therapieergänzung (z.B. primärprophylaktische ICD-Implantation) bei Erreichen der Maximaldosis, kann die Therapie des LQTS und insbesondere des LQTS Typ 1 optimiert werden.

4.4 Einschränkungen

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitierungen auf. Zuerst handelt es sich um eine retrospektive Studie. Durch die Erfassung der Patienten im Herzgenetik-Register der LMU sind die in die Studie aufgenommenen Patienten jedoch sehr gut charakterisiert, was die retrospektive Analyse deutlich verbessert. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch die geringe Fallzahl des Kollektivs, was die häufigste Limitation bei seltenen Erkrankungen wie dem LQTS ist. Hinzu kommt, dass es innerhalb der verschiedenen Subtypen mehrere Mutationen gibt, die nicht dasselbe kardiale Risiko aufweisen und unabhängige Risikofaktoren darstellen [62].

Die Berechnung der PRD in dieser Studie erfolgte aus Langzeit-EKGs mit einer niedrigen Abtastrate von 128 Hz, was zum Verlust von wichtigen Informationen führen könnte. Es ist bekannt, dass die PRD durch die Einnahme von Betablockern verringert wird [37]. Da die symptomatischen Patienten häufiger als die asymptomatischen Patienten mit Betablockern therapiert sind (67 % vs. 51 % in diesem Kollektiv) wird die Aussagekraft der PRD dadurch unterschätzt. Das LQTS Typ 1 wird, im Gegensatz zu den meisten anderen LQTS-Typen, oft erst nach dem 40. Lebensjahr symptomatisch [49]. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten die Daten jedoch nur bis zum vollendeten 40. Lebensjahr ausgewertet werden. Ob die Risikoprädiktion auch jenseits des 40. Lebensjahrs zutrifft, muss weiter untersucht werden.

4.5 Ausblick

4.5.1 Zeitlicher Verlauf der PRD

Um genauere Erkenntnisse zum zeitlichen Verlauf und zur genauen Risikoprädiktion der PRD zu erhalten, müsste eine prospektive Studie durchgeführt werden. Dabei interessiert besonders, ob die PRD bereits vor der Symptomatik pathologisch erhöht ist. Eine Möglichkeit dies zu testen, wäre eine prospektive Studie bei Kindern mit kongenitem, bislang phänotypisch asymptomatischem LQTS. Die Studie müsste aufgrund der Charakteristik des LQTS über Jahrzehnte geführt werden, um genügend Ereignisse zu protokollieren. Um auch den zeitlichen Verlauf der PRD zu ermitteln, müssten die EKGs in regelmäßigen Abständen durchgeführt und in den selben Abständen auch die Symptomatik erfasst werden. Dies ist selbsterklärend mit hohem zeitlichen, finanziellen als auch organisatorischen Aufwand verbunden.

4.5.2 Kontinuierliche Messung

Sehr interessant sind die Möglichkeiten, die sich aus einer kontinuierlichen PRD-Messung in Verbindung mit einer eventuellen PRD-Erhöhung ergeben. Eine solche Möglichkeit gibt es bei Patienten mit LQTS und einem implantierten Defibrillator. Ein kontinuierliches PRD-Monitoring durch den Defibrillator könnte den Patienten rechtzeitig alarmieren und dadurch zur Vermeidung einer ICD-Therapie führen. Bei den LQTS-Patienten sind häufig maligne Herzrhythmusstörungen durch Elektrolyt-Entgleisungen und Stresssituationen getriggert, die potentiell durch eine frühzeitige PRD-Erhöhung erkennbar sein könnten.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist eines der häufigsten Ursachen für den plötzlichen Herztod im jungen Erwachsenenalter. Die sympathische Aktivität spielt eine wichtige Rolle bei Patienten mit LQTS, insbesondere beim LQTS Typ 1. Durch die sympathische Aktivierung kommt es zu einem Mismatch zwischen Herzfrequenzanstieg und Aktionspotentialdauer, was ultimativ zu polymorphen Reentry-Tachykardien führen kann. Periodic Repolarization Dynamics (PRD) ist ein neues elektrokardiographisches Phänomen, das die sympathische Aktivität auf der Ebene des Ventrikelmyokards widerspiegelt. PRD ist ein starker Mortalitätsprädiktor bei Patienten nach Myokardinfarkt. Mit dieser Arbeit soll der prädiktive Wert der PRD bei Patienten mit klinisch oder genetisch gesichertem LQTS evaluiert werden.

Methodik: Insgesamt wurden 1001 Patienten mit Verdacht auf ein familiäres Arrhythmiesyndrom gescreent. Einschlusskriterien waren ein Alter < 70 Jahre, Sinusrhythmus, der Nachweis eines klinisch oder genetisch gesicherten LQTS, sowie das Vorhandensein eines auswertbaren 12-Kanal-Langzeit-EKGs. 103 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Für die Berechnung der PRD wurden sechs Stunden zwischen 21:00 Uhr und 03:00 Uhr aus dem 24-Stunden EKG herangezogen. Der etablierte Cut-off Wert $\geq 5,75 \text{ deg}^2$ wurde zur Definition der Hochrisikogruppe verwendet. Als primärer Endpunkt wurde das erstmalige Auftreten einer Synkope, eines Krampfanfalls oder eines Herzstillstandes bis zum 40. Lebensjahr definiert. Zur Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit von Symptomen wurden Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionsanalysen verwendet. Die multivariaten Modelle wurden für Alter, Geschlecht, eine Therapie mit Betablockern und eine erhöhte QT_c -Zeit $\geq 500 \text{ ms}$ adjustiert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten war 21 Jahre, 57 % der Patienten waren weiblich und 35 % litten unter dem LQTS Typ 1. Achtunddreißig Patienten (37 %) erreichten den primären Endpunkt. Symptomatische LQTS-Patienten zeigten eine signifikant höhere PRD ($6,51 \text{ deg}^2$, IQA $6,29 \text{ deg}^2$) als asymptomatische Patienten ($4,24 \text{ deg}^2$, IQA $2,96 \text{ deg}^2$, $p = 0,003$). Einundvierzig Patienten (40 %) konnten anhand der erhöhten PRD als Hochrisikopatienten klassifiziert werden. Im Alter von 40 Jahren waren 78 % der Hochrisiko- und lediglich 30 % der Niedrigrisikogruppe symptomatisch ($p < 0,001$). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war $PRD \geq 5,75 \text{ deg}^2$ der stärkste Prädiktor für das Auftreten von Symptomen, sowohl im Gesamtkollektiv (HR 2,93 [1,39 – 6,18], $p = 0,005$) als auch bei Patienten mit LQTS Typ 1 (HR 9,20 [1,96 – 43,18], $p = 0,005$). Die Verwendung der PRD zur Risikobestimmung führte zur Erkennung von 15 symptomatischen Patienten mit normaler QT_c -Zeit.

Schlussfolgerung: Die PRD ist ein starker Prädiktor von klinischen Ereignissen wie Synkope, Krampfanfall oder Herzstillstand bei Patienten mit LQTS. Die Berechnung der PRD ist einfach, kostengünstig und risikoarm und ist möglicherweise in der Lage, den dynamischen Verlauf der Erkrankung zu bewerten. Weitere Forschung ist notwendig, um insbesondere den zeitlichen Verlauf der PRD vor kardialen Ereignissen zu evaluieren. Sollten sich die Ergebnisse in prospektiven Studien bestätigen, könnte die PRD zur Therapieoptimierung des LQTS beitragen.

6. Bibliographie

- [1] Jervell, Anton; Lange-Nielsen, Fred: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. In: *American Heart Journal* Bd. 54 (1957), Nr. 1, S. 59–68
- [2] Priori, Silvia G; Blomström-Lundqvist, Carina; Mazzanti, Andrea; Blom, Nico; Borggrefe, Martin; Camm, John; Elliott, Perry Mark; Fitzsimons, Donna; Hatala, Robert; u. a.: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). In: *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* Bd. 17 (2015), Nr. 11, S. 1601–1687
- [3] Bazett, Henry C: An analysis of time relations of the electrocardiogram. In: *Heart* Bd. 7 (1920), S. 353–370
- [4] Schwartz, Peter J; Moss, Arthur J; Vincent, G Michael; Crampton, Richard S: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. In: *Circulation* Bd. 88 (1993), Nr. 2, S. 782–784
- [5] Antzelevitch, Charles; Shimizu, Wataru; Yan, Gan-Xin; Sicouri, Serge; Weissenburger, Jacques; Nesterenko, Vladislav V; Burashnikov, Alexander; Di Diego, José M; Saffitz, Jeffrey; u. a.: The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Bd. 10 (1999), Nr. 8, S. 1124–1152
- [6] Antzelevitch, Charles: Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* Bd. 1080 (2006), S. 268–281
- [7] Antzelevitch, Charles; Sicouri, Serge; Litovsky, Silvio H; Lukas, Anton; Krishnan, Subramaniam C; Di Diego, José M; Gintant, Gary A; Liu, Da-Wei: Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. In: *Circulation Research* Bd. 69 (1991), Nr. 6, S. 1427
- [8] Nerbonne, Jeanne M; Guo, Weinong: Heterogeneous Expression of Voltage-Gated Potassium Channels in the Heart: Roles in Normal Excitation and Arrhythmias. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Bd. 13 (2002), Nr. 4, S. 406
- [9] Saenen, Johan B; Vrints, Christian J: Molecular aspects of the congenital and acquired Long QT Syndrome: clinical implications. In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* Bd. 44 (2008), Nr. 4, S. 633–646
- [10] Liu, Da-Wei; Antzelevitch, Charles: Characteristics of the Delayed Rectifier Current (IKr and IKs) in Canine Ventricular Epicardial, Midmyocardial, and Endocardial Myocytes: A Weaker IKs Contributes to the Longer Action Potential of the M Cell. In: *Circulation Research* Bd. 76 (1995), Nr. 3, S. 351
- [11] Nerbonne, Jeanne M; Kass, Robert S: Molecular physiology of cardiac repolarization. In: *Physiological Reviews* Bd. 85 (2005), Nr. 4, S. 1205–1253
- [12] Hevia, Jesus C; Antzelevitch, Charles; Bárzaga, Francisco T; Sánchez, Margarita D; Balea, Francisco D; Molina, Roberto Z; Pérez, Miguel AQ; Rodríguez, Yanela F: Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion

as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 47 (2006), Nr. 9, S. 1828–1834

[13] Di Diego, José M; Belardinelli, Luiz; Antzelevitch, Charles: Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. In: *Circulation* Bd. 108 (2003), Nr. 8, S. 1027–1033

[14] Kapplinger, Jamie D; Tester, David J; Salisbury, Benjamin A; Carr, Janet L; Harris-Kerr, Carole; Pollevick, Guido D; Ackerman, Michael J: Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. In: *Heart Rhythm* Bd. 6 (2009), Nr. 9, S. 1297–1303

[15] Wang, Qing; Curran, Mark E; Splawski, Igor; Burn, Timothy C; Millholland, John M; VanRaay, Terence J; Shen, Jiaxiang; Timothy, Katherine W; Vincent, G Michael; u. a.: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. In: *Nature Genetics* Bd. 12 (1996), Nr. 1, S. 17–23

[16] Sanguinetti, Michael C; Curran, Mark E; Zou, Anruo; Shen, Jiaxiang; Atkinson, Donald L; Keating, Mark T: Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. In: *Nature* Bd. 384 (1996), Nr. 6604, S. 80–83

[17] Curran, Mark E; Splawski, Igor; Timothy, Katherine W; Vincent, G Michael; Green, Eric D; Keating, Mark T: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. In: *Cell* Bd. 80 (1995), Nr. 5, S. 795–803

[18] Warmke, Jeffrey W; Ganetzky, Barry: A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* Bd. 91 (1994), Nr. 8, S. 3438–3442

[19] Sanguinetti, Michael C; Jiang, Changan; Curran, Mark E; Keating, Mark T: A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. In: *Cell* Bd. 81 (1995), Nr. 2, S. 299

[20] Trudeau, Matthew C; Warmke, Jeffrey W; Ganetzky, Barry; Robertson, Gail: HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. In: *Science* Bd. 269 (1995), Nr. 5220, S. 92

[21] Smith, Paula L; Baukrowitz, Thomas; Yellen, Garry: The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. In: *Nature* Bd. 379 (1996), Nr. 6568, S. 833–836

[22] Gianulis, Elena C; Trudeau, Matthew C: Rescue of Aberrant Gating by a Genetically Encoded PAS (Per-Arnt-Sim) Domain in Several Long QT Syndrome Mutant Human Ether-á-go-go-related Gene Potassium Channels. In: *Journal of Biological Chemistry* Bd. 286 (2011), Nr. 25, S. 22160

[23] Schwartz, Peter J; Crotti, Lia; Insolia, Roberto: Long-QT syndrome: from genetics to management. In: *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* Bd. 5 (2012), Nr. 4, S. 868–877

[24] Tester, David J; Ackerman, Michael J: Genetics of Long QT Syndrome. In: *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* Bd. 10 (2014), Nr. 1, S. 29

[25] Antzelevitch, Charles; Shimizu, Wataru: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. In: *Current Opinion in Cardiology* Bd. 17 (2002), Nr. 1, S. 43

[26] Antzelevitch, Charles: M cells in the human heart. In: *Circulation Research* Bd. 106 (2010), Nr. 5, S. 815–817

- [27] Akar, Fadi G; Yan, Gan-Xin; Antzelevitch, Charles; Rosenbaum, David S: Unique Topographical Distribution of M Cells Underlies Reentrant Mechanism of Torsade de Pointes in the Long-QT Syndrome. In: *Circulation* Bd. 105 (2002), Nr. 10, S. 1247
- [28] Weiss, James N; Garfinkel, Alan; Karagueuzian, Hrayr S; Chen, Peng-Sheng; Qu, Zhilin: Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias. In: *Heart Rhythm* Bd. 7 (2010), Nr. 12, S. 1891–1899
- [29] Antzelevitch, Charles: Modulation of Transmural Repolarization. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* Bd. 1047 (2006), Nr. 1, S. 314–323
- [30] Kass, Robert S; Wieggers, Susan E: The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac purkinje fibres. In: *The Journal of Physiology* Bd. 322 (1982), Nr. 1, S. 541
- [31] Schwartz, Peter J; Priori, Silvia G; Spazzolini, Carla; Moss, Arthur J; Vincent, G Michael; Napolitano, Carlo; Denjoy, Isabelle; Guicheney, Pascale; Breithardt, Günther; u. a.: Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. In: *Circulation* Bd. 103 (2001), Nr. 1, S. 89
- [32] Shimizu, Wataru; Antzelevitch, Charles: Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 35 (2000), Nr. 3, S. 778–786
- [33] Tanabe, Yasuko; Inagaki, Masashi; Kurita, Takashi; Nagaya, Noritoshi; Taguchi, Atsushi; Suyama, Kazuhiro; Aihara, Naohiko; Kamakura, Shiro; Sunagawa, Kenji; u. a.: Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 37 (2001), Nr. 3, S. 911–919
- [34] Goldenberg, Ilan; Horr, Samuel; Moss, Arthur J; Lopes, Coeli M; Barsheshet, Alon; McNitt, Scott; Zareba, Wojciech; Andrews, Mark L; Robinson, Jennifer L; u. a.: Risk for Life-Threatening Cardiac Events in Patients With Genotype-Confirmed Long-QT Syndrome and Normal-Range Corrected QT Intervals. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 57 (2011), Nr. 1, S. 51–59
- [35] Moss, Arthur J; McDonald, John: Unilateral Cervicothoracic Sympathetic Ganglionectomy for the Treatment of Long QT Interval Syndrome. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 285 (1971), Nr. 16, S. 903–904
- [36] Bauer, Axel; Barthel, Petra; Schneider, Raphael; Ulm, Kurt; Müller, Alexander; Joeinig, Anke; Stich, Raphael; Kiviniemi, Antti; Hnatkova, Katerina; u. a.: Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). In: *European Heart Journal* Bd. 30 (2008), Nr. 5, S. 576–583
- [37] Rizas, Konstantinos D; Nieminen, Tuomo; Barthel, Petra; Zürn, Christine S; Kähönen, Mika; Viik, Jari; Lehtimäki, Terho; Nikus, Kjell; Eick, Christian; u. a.: Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. In: *The Journal of Clinical Investigation* Bd. 124 (2014), Nr. 4, S. 1770–1780
- [38] Hanson, Ben; Child, Nick; Van Duijvenboden, Stefan; Orini, Michele; Chen, Zhong; Coronel, Ruben; Rinaldi, Christopher A; Gill, Jaspal S; Gill, Jaswinder S; u. a.: Oscillatory behavior of ventricular action potential duration in heart failure patients at respiratory rate and low frequency. In: *Frontiers in Physiology* Bd. 5 (2014), S. 414

- [39] Triposkiadis, Filippou; Karayannis, George; Giamouzis, Grigorios; Skoularigis, John; Louridas, George; Butler, Javed: The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 54 (2009), Nr. 19, S. 1747–1762
- [40] Pueyo, Esther; Husty, Zoltán; Hornyik, Tibor; Baczkó, István; Laguna, Pablo; Varró, András; Rodríguez, Blanca: Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. In: *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* Bd. 298 (2010), Nr. 5, S. H1577–87
- [41] Badilini, Fabio: The ISHNE Holter Standard Output File Format. In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* Bd. 3 (1998), Nr. 3, S. 263
- [42] Edenbrandt, Lars; Pahlm, Olle: Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: Superiority of the inverse Dower matrix. In: *Journal of Electrocardiology* Bd. 21 (1988), Nr. 4, S. 361–367
- [43] Frank, Ernest: An Accurate, Clinically Practical System For Spatial Vectorcardiography. In: *Circulation* Bd. 13 (1956), Nr. 5, S. 737
- [44] Goldberger, Ary L; Amaral, Luis A; Glass, Leon; Hausdorff, Jeffrey M; Ivanov, Plamen C; Mark, Roger G; Mietus, Joseph E; Moody, George B; Peng, Chung-Kang; u. a.: PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. In: *Circulation* Bd. 101 (2000), Nr. 23, S. 215–20
- [45] Pan, Jiapu; Tompkins, Willis J: A real-time QRS detection algorithm. In: *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering* Bd. 32 (1985), Nr. 3, S. 230–236
- [46] Laguna, Pablo; Jané, Raimon; Caminal, Pere: Automatic Detection of Wave Boundaries in Multilead ECG Signals: Validation with the CSE Database. In: *Computers and Biomedical Research* Bd. 27 (1994), Nr. 1, S. 45–60
- [47] Abry, Patrice: Ondelettes et turbulences: Multirésolutions, algorithmes de décomposition, invariance d'échelle et signaux de pression. Paris: *Diderot Editeur Arts Sciences*, 1997
- [48] Postema, Pieter G; Wilde, Arthur A: The measurement of the QT interval. In: *Current Cardiology Reviews* Bd. 10 (2014), Nr. 3, S. 287–294
- [49] Priori, Silvia G; Schwartz, Peter J; Napolitano, Carlo; Bloise, Raffaella; Ronchetti, Elena; Grillo, Massimiliano; Vicentini, Alessandro; Spazzolini, Carla; Nastoli, Janni; u. a.: Risk stratification in the long-QT syndrome. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 348 (2003), Nr. 19, S. 1866–1874
- [50] Hunt, David P J; Tang, Ke-xuan: Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. In: *Emergency Medicine Journal* Bd. 22 (2005), Nr. 8, S. 600–601
- [51] Sadrnia, Saeid; Yousefi, Parsa; Jalali, Leila: Correlation between seizure in children and prolonged QT interval. In: *ARYA Atherosclerosis* Bd. 9 (2013), Nr. 1, S. 7–10
- [52] Winter, James; Brack, Kieran E; Ng, G André: The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by β_1 -adrenoceptor signalling. In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* Bd. 51 (2011), Nr. 2, S. 252–262
- [53] Shen, Mark J; Zipes, Douglas P: Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. In: *Circulation Research* Bd. 114 (2014), Nr. 6, S. 1004–1021

- [54] Goldenberg, Ilan; Moss, Arthur J; Peterson, Derick R; McNitt, Scott; Zareba, Wojciech; Andrews, Mark L; Robinson, Jennifer L; Locati, Emanuela H; Ackerman, Michael J; u. a.: Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. In: *Circulation* Bd. 117 (2008), Nr. 17, S. 2184–2191
- [55] Panikkath, Ragesh; Reinier, Kyndaron; Uy-Evanado, Audrey; Teodorescu, Carmen; Hattenhauer, Jonathan; Mariani, Ronald; Gunson, Karen; Jui, Jonathan; Chugh, Sumeet S: Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. In: *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* Bd. 4 (2011), Nr. 4, S. 441–447
- [56] Crotti, Lia; Spazzolini, Carla; Porretta, Alessandra P; Dagradi, Federica; Taravelli, Erika; Petracci, Barbara; Vicentini, Alessandro; Pedrazzini, Matteo; La Rovere, Maria Teresa; u. a.: Vagal Reflexes Following an Exercise Stress Test. In: *Journal of the American College of Cardiology* Bd. 60 (2012), Nr. 24, S. 2515–2524
- [57] Moss, Arthur J: Importance of Knowing the Genotype and the Specific Mutation When Managing Patients With Long-QT Syndrome. In: *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* Bd. 1 (2008), Nr. 3, S. 219–226
- [58] Priori, Silvia G; Napolitano, Carlo; Schwartz, Peter J; Grillo, Massimiliano; Bloise, Raffaella; Ronchetti, Elena; Moncalvo, Cinzia; Tulipani, Chiara; Veia, Alessia; u. a.: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. In: *JAMA* Bd. 292 (2004), Nr. 11, S. 1341–1344
- [59] Schwartz, Peter J; Locati, Emanuela H: The idiopathic long QT syndrome: pathogenetic mechanisms and therapy. In: *European Heart Journal* Bd. 6 (1985), S. 103–114
- [60] Antzelevitch, Charles: Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. In: *European Journal of Clinical Investigation* Bd. 31 (2001), Nr. 7, S. 555
- [61] Gemma, Lee W; Ward, Gregory M; Dettmer, Mary M; Ball, Jennifer L; Leo, Peter J; Doria, Danielle N; Kaufman, Elizabeth S: β -blockers protect against dispersion of repolarization during exercise in congenital long-QT syndrome type 1. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Bd. 22 (2011), Nr. 10, S. 1141–1146
- [62] Moss, Arthur J; Shimizu, Wataru; Wilde, Arthur A; Towbin, Jeffrey A; Zareba, Wojciech; Robinson, Jennifer L; Qi, Ming; Vincent, G Michael; Ackerman, Michael J; u. a.: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. In: *Circulation* Bd. 115 (2007), Nr. 19, S. 2481–2489

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Periodic Repolarisation Dynamics als Hilfe für die Risikoprädiktion beim Long-QT-Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Partenkirchen, 08.03.2019

Ort, Datum

Julian Kerschl

Unterschrift

8. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Professor Axel Bauer für die Möglichkeit, in seiner engagierten und motivierten Arbeitsgruppe promovieren zu dürfen. Ich danke insbesondere meinem Betreuer, Privatdozent Konstantinos Rizas, für seine Hilfe und Ratschläge. Er hat mich für die Elektrophysiologie des Herzens begeistert und damit zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen.

Ferner möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Thebiosignals“ für die freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit danken.

Außerdem danke ich Professor Heinrich Fürst, Professor Carsten Otto, Privatdozent Joachim Groh und Professor Roman Haberl, ohne deren schnelles Handeln diese Arbeit nie beendet worden wäre.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Mirjam Müller, sowie meinen Eltern Eva und Rupert Kerschl für ihren großartigen Rückhalt und die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion.